

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



Caracterização da tuberculose em doentes internados num
serviço de doenças infecciosas, 2000-2009

Patrícia Reis Luzia

Orientadora: Professora Doutora Emília Valadas

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre
em Doenças Infecciosas Emergentes

2015

Universidade de Lisboa
Faculdade de Medicina de Lisboa



Caracterização da tuberculose em doentes internados num
serviço de doenças infecciosas, 2000-2009

Patrícia Reis Luzia

Orientadora: Professora Doutora Emília Valadas

Dissertação especialmente elaborada para obtenção do grau de Mestre
em Doenças Infecciosas Emergentes

Todas as afirmações efetuadas no presente documento são da exclusiva
responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à
Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

2015

“A impressão desta dissertação foi aprovada pelo Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa em reunião de 24 de maio de 2016.”

Agradecimentos

À Professora Doutora Emília Valadas, por ter aceitado ser minha orientadora, pela inspiração, entusiasmo, compreensão, disponibilidade, paciência e sobretudo confiança que sempre depositou em mim e por todos os conhecimentos que me transmitiu.

Ao Professor Doutor Francisco Antunes, por ter autorizado este estudo no serviço de doenças infecciosas do Hospital de Santa Maria.

Aos meus Pais, por tudo o que representam na minha vida, pela educação e valores que me transmitiram e por acreditarem e me apoiarem incondicionalmente.

À minha irmã Márcia, a maior dádiva que os meus pais me podiam ter dado, por toda a força que me deu para conseguir alcançar este objetivo.

Ao meu namorado Pedro pela compreensão, paciência e apoio nesta caminhada.

A todos os amigos que me acompanham diariamente, pessoal e profissionalmente, pelo constante incentivo que nunca me permitiu desistir.

À Assistente Administrativa Elisabete do serviço de doenças infecciosas pela ajuda incansável na preparação dos processos clínicos, indispensável à recolha de dados.

Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota.

Madre Teresa de Calcutá

II

Resumo

A tuberculose é uma doença infecciosa que viu o seu controlo comprometido, após o surgimento do vírus da imunodeficiência humana, que lhe valeu o estatuto de emergência global, declarado pela Organização Mundial da Saúde.

O presente estudo descritivo e retrospectivo visa a caracterização da tuberculose em doentes internados no serviço de doenças infecciosas do Hospital de Santa Maria, entre os anos 2000 e 2009.

Dos 195 doentes incluídos, 77,9% eram do género masculino, apresentavam uma mediana de idades de 35 anos e Portugal foi o país de origem em 71,8% dos casos. Dos 55 doentes de nacionalidade estrangeira, 96,3% eram naturais de países africanos de língua oficial portuguesa, 14,5% residiam no país de origem e 56,4% residiam em Portugal há mais de cinco anos. Relativamente aos fatores de risco avaliados, 6,7% dos doentes possuíam histórico de reclusão, 62,6% referiram comportamentos aditivos e 93,8% encontravam-se infetados por VIH, a comorbilidade mais frequente. Dos 183 doentes coinfetados, apenas 20,8% recebiam terapêutica antirretroviral e a mediana de linfócitos T CD4⁺ foi de 59 células/ μ l.

A duração média dos internamentos foi de 34 dias, 68,7% resultaram em alta clínica, 19,5% em óbito e 11,8% em transferência. Os casos de retratamento corresponderam a 27,7% do total de internamentos. Registou-se TB extrapulmonar, com ou sem envolvimento pulmonar, em 92,3% dos doentes.

A confirmação laboratorial foi possível em 89,7% dos casos de tuberculose, com uma proporção de multirresistência de 14,6%. Dos 54 retratamentos, 22,2% apresentaram multirresistência e dos 141 novos casos de tuberculose, apenas 5,7% apresentaram multirresistência. Foi possível ainda observar, ao longo da década, uma redução progressiva dos casos de resistência entre a população estudada.

Este trabalho realizado num serviço de doenças infecciosas, que descreve a tuberculose numa população maioritariamente imunocomprometida devido à infeção por VIH, permitiu a demonstração das principais dificuldades associadas à referida coinfeção.

Palavras-chave: Tuberculose, Vírus da Imunodeficiência Humana, Tuberculose Multirresistente, Serviço de Doenças Infecciosas, Mortalidade

Abstract

The emergence of the human immunodeficiency virus infection affected the control of Tuberculosis, leading the World Health Organization to declare an emergency in Global Public Health.

This descriptive retrospective study aims to describe tuberculosis in patients admitted to the Infectious Diseases Unit of Hospital de Santa Maria, between 2000 and 2009.

We recorded 195 patients with tuberculosis, of which 77.9% were male, the median age was 35 years and 71.8% of patients were Portuguese. Of the 55 foreign patients, 96.3% were from African countries where Portuguese is the official language, 14.5% lived in his country of birth and 56.4% lived in Portugal for more than five years. In terms of risk factors, 6.7% of patients had a history of incarceration, 62.6% reported addictive behaviors and 93.8% were HIV-infected, the most frequent comorbidity reported. In 183 cases of co-infection, only 20.8% received antiretroviral therapy and the median CD4+ T cells was 59 cells/ μ l.

The average hospital stay was 34 days, 68.7% were discharged, 19.5% died and 11.8% were transferred to another hospital. Retreatment cases accounted for 27.7% of total admissions and 92.3% of patients had extra-pulmonary tuberculosis, with or without pulmonary involvement.

Laboratory confirmation was possible in 89.7% of cases of tuberculosis, the multidrug resistance ratio was 14.6%. In the 54 retreatment patients, 22.2% were multidrug-resistant and in the 141 new cases of tuberculosis, only 5.7%

were multidrug-resistant. It was also possible to observe, over the decade, a progressive reduction in cases of resistance among the population studied.

This survey conducted in an infectious diseases unit, describes tuberculosis in an immunocompromised population mainly due to HIV infection, allowed the demonstration of major difficulties associated with this co-infection.

Keywords: Tuberculosis, Human Immunodeficiency Virus, Multidrug-resistant Tuberculosis, Infectious Diseases Unit, Mortality

Índice

Agradecimentos	I
Resumo.....	III
Abstract.....	V
Lista de Siglas e Abreviaturas	X
Lista de Tabelas	XII
Lista de Figuras.....	XII
1. Introdução	1
1.1. Enquadramento histórico	1
1.2. O agente etiológico: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	4
1.3. Transmissão e interação com o hospedeiro.....	5
1.3.1. Fatores de risco de desenvolvimento de tuberculose	7
1.4. Manifestações clínicas	8
1.5. Diagnóstico	9
1.5.1. Diagnóstico imagiológico	10
1.5.2. Diagnóstico microbiológico	10
1.5.3. Sensibilidade aos antibacilares.....	11
1.5.4. Diagnóstico anátomo-patológico.....	12
1.5.5. Diagnóstico molecular	13
1.5.6. Prova de tuberculina.....	15
1.5.7. Teste de deteção de interferão-gama (<i>interferon gamma release assay</i> , IGRA).....	15
1.5.8. Diagnóstico de tuberculose latente.....	16

1.6.	Tratamento.....	17
1.6.1.	Tratamento de tuberculose resistente	20
1.6.2.	Tratamento de tuberculose latente	22
1.7.	Tuberculose multirresistente	23
1.7.1.	Controlo de resistência aos antibacilares	26
1.8.	Coinfecção TB-VIH.....	26
1.8.1.	Tratamento da coinfecção TB-VIH	33
1.8.2.	Síndrome inflamatório de reconstituição imune associada a tuberculose.....	35
1.8.3.	Prevenção de tuberculose em doentes com infeção por VIH	36
1.8.4.	Micobactérias não tuberculosas em doentes com SIDA.....	36
1.9.	Epidemiologia.....	37
1.9.1.	Situação epidemiológica portuguesa	38
1.10.	Medidas de controlo da tuberculose no Mundo	40
2.	Metodologia.....	43
2.1.	Objetivos do estudo.....	43
2.2.	População em estudo.....	43
2.3.	Materiais e Métodos	44
3.	Resultados	46
3.1.	Distribuição por género, idade e país de origem	46
3.2.	Presença de fatores de risco.....	50
3.2.1.	Histórico de reclusão	50
3.2.2.	Comportamentos aditivos	51
3.2.3.	Coinfecção por VIH	51
3.3.	Caracterização do internamento	55

3.3.1. Duração do internamento	55
3.3.2. Resolução do internamento	56
3.4. Classificação dos casos de tuberculose de acordo com a história terapêutica	58
3.5. Caracterização clínica	59
3.5.1. Formas de apresentação de tuberculose	59
3.5.2. Comorbilidades.....	61
3.5.3. Fármacos concomitantes.....	62
3.5.4. Confirmação laboratorial de tuberculose	63
3.5.5. Caracterização das resistências apresentadas	63
3.5.6. Esquemas de tratamento antibacilar	67
4. Discussão.....	69
5. Conclusão	79
6. Referências bibliográficas	83
Apêndice	XVI
Anexos	XIX

Lista de Siglas e Abreviaturas

ADA - enzima adenosina desaminase

ADN - ácido desoxirribonucleico

ATB - antibacilares

BAAR - bacilos álcool-ácido resistentes

BCG - bacilo de Calmette e Guérin

CD4+ - *cluster* de diferenciação 4

CD8+ - *cluster* de diferenciação 8

CFP-10 - *culture filtrate protein 10*

DGS - Direção-Geral da Saúde

E - etambutol

ELISA - *enzyme-linked immunosorbent assay*

ELISPOT - *enzyme-linked immunosorbent spot*

ESAT-6 - *early secretion antigen target 6*

IFN- γ - interferão gama

IGRA - *interferon gamma release assay*

IL-12 - Interleucina-12

INSA - Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge

H - isoniazida

HSM - Hospital de Santa Maria

LCR - líquido cefalorraquidiano

LED - *light emitting diode*

MNTB - micobactérias não tuberculosas

Mt - *Mycobacterium tuberculosis*

OMS - Organização Mundial da Saúde

PT - prova da tuberculina

R - rifampicina

S - estreptomicina

SDI - serviço de doenças infecciosas

SIDA - síndrome de imunodeficiência adquirida

SIRI-TB - síndrome inflamatória de reconstituição imune associada a tuberculose

SNC - sistema nervoso central

TAC - tomografia axial computadorizada

TAR - terapêutica antirretroviral

TB - tuberculose

TB-MR - tuberculose multirresistente

TB-XR - tuberculose extensivamente resistente

TNF - fator de necrose tumoral

TOD - toma observada diretamente

TSA - teste de sensibilidade aos fármacos antibacilares

UNICEF - Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância

VIH - vírus da imunodeficiência humana

Z - pirazinamida

ZN - *Ziehl-Neelsen*

Lista de Tabelas

Tabela 1. Fármacos antibacilares para o tratamento de TB-MR.....	21
---	----

Lista de Figuras

Figura 1. Distribuição anual do número de internamentos por TB no serviço de doenças infecciosas.....	46
Figura 2. Distribuição dos doentes por género	47
Figura 3. Distribuição dos doentes por grupo etário.....	47
Figura 4. Distribuição dos doentes pela cor da pele.....	48
Figura 5. Distribuição dos doentes por país de origem.....	48
Figura 6. Distribuição dos doentes estrangeiros por país de residência.....	49
Figura 7. Distribuição anual de acordo com a nacionalidade	50
Figura 8. Distribuição dos doentes de acordo com o histórico de reclusão.....	50
Figura 9. Distribuição dos doentes internados de acordo com histórico de comportamentos aditivos.....	51

Figura 10. Avaliação do estado de infecção por VIH nos doentes internados por TB.....	51
Figura 11. Intervalo de tempo entre o diagnóstico da infecção por VIH e a data do internamento por TB.....	52
Figura 12. Doentes com infecção por VIH, internados por TB de acordo com TAR.....	53
Figura 13. Distribuição dos doentes de acordo com a duração da TAR, à data do internamento.....	53
Figura 14. Contagem de linfócitos T CD4 ⁺ em doentes com infecção por VIH, internados por TB, de acordo com a TAR.....	54
Figura 15. Quantificação da carga viral, nos doentes com infecção por VIH, internados com TB, de acordo com a TAR.....	55
Figura 16. Duração do internamento.....	56
Figura 17. Classificação dos doentes com TB, de acordo com a resolução do internamento.....	56
Figura 18. Classificação dos doentes com TB, de acordo com a resolução do internamento, entre 2000 e 2009.....	57
Figura 19. Classificação dos doentes internados por TB, em caso novo ou retratamento.....	58

Figura 20. Classificação dos doentes internados por TB, em caso novo ou retratamento, entre 2000 e 2009.....	59
Figura 21. Classificação de TB de acordo com a localização.....	59
Figura 22. Distribuição dos doentes de acordo com a localização de TB.....	60
Figura 23. Localizações mais frequentes de TB.....	60
Figura 24. Classificação de TB dos doentes internados, de acordo com a localização, entre 2000 e 2009.....	61
Figura 25. Comorbilidades mais frequentes nos doentes internados por TB.	62
Figura 26. Fármacos mais utilizados, em concomitância com os ATB.....	62
Figura 27. Confirmação laboratorial do diagnóstico de TB.....	63
Figura 28. Resistência a ATB, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido.....	64
Figura 29. Resistência aos ATB de primeira linha, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido.....	65
Figura 30. Resistência aos ATB de primeira linha, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido, entre 2000 e 2009.....	65
Figura 31. Proporção de TB-MR, nos doentes internados para retratamento de TB.....	66

Figura 32. Proporção de TB-MR, nos doentes internados como caso novo de TB.....	66
Figura 33. Distribuição dos doentes internados de acordo com a terapêutica antibacilar.....	67
Figura 34. Distribuição dos doentes de acordo com a demora entre o início do internamento e o início da terapêutica ATB.....	68

1. Introdução

1.1. Enquadramento histórico

O complexo *Micobacterium tuberculosis* (Mt) parece derivar de um ancestral comum há cerca de 15.000 a 20.000 anos, estimativa baseada em técnicas de biologia molecular¹. Achados arqueológicos, alguns deles com mais de 5.000 anos, documentam a presença de tuberculose (TB), no vale do rio Nilo². Ali, foram encontradas múmias com lesões pulmonares típicas de TB e deformações ósseas características de espondilite tuberculosa (Mal de Pott), que recentemente, com recurso a técnicas de biologia molecular, confirmam Mt como o agente etiológico da doença óssea observada^{1, 2}. Ainda, nos textos bíblicos do Antigo Testamento, concretamente nos livros Deuteronómio e Levítico, que descrevem parte da saída do povo de Israel para o Egito, é possível encontrar, por duas vezes, a expressão hebraica *schachepheth* que, ainda hoje, é utilizada como sinónimo de TB². Existem, igualmente, estudos arqueológicos que descrevem lesões ósseas em múmias no Perú, onde se isolou ácido desoxirribonucleico (ADN) de Mt¹.

Na Grécia antiga, Hipócrates descreveu uma doença consumptiva (*phthisis*), que levava os doentes a apresentarem um leque de sinais e sintomas característicos (tosse, dor no peito, emagrecimento e por vezes hemoptises), que exibia uma maior incidência em jovens adultos e era quase sempre fatal³.

A Idade Média representa um interregno, onde quase não se encontram registos sobre TB e só com a Renascença e a procura do saber, se inicia uma intensificação na busca de conhecimento, neste caso das doenças. E é nesse contexto que, em 1720, Benjamin Marten levantou, na sua obra *"A New Theory of Consumptions: more especially of a phthisis or consumption of the lungs"*, a suspeita da TB ser uma patologia de natureza infecciosa atribuindo-lhe a causa a uma espécie de *"Animalcula"*⁴. Esta hipótese foi corroborada por Jean Antoine Villemain, a cinco de dezembro de 1865, com uma comunicação à Academia de Medicina de Paris, em que demonstrou, pela primeira vez, que a TB é uma doença contagiosa causada por um agente inoculável sem qualquer componente hereditário. Mas só a 24 de março de 1882, na apresentação de Heinrich Hermann Robert Koch, *"Die Aetiologie der Tuberculose"*, em Berlim, o bacilo Mt foi identificado como o agente etiológico responsável pela doença. É suportado nessa descoberta que Robert Koch estabelece os seus postulados que, desde então, são a base da demonstração da etiologia de qualquer doença infecciosa. A TB era uma das doenças predominantes nessa época, sendo a descoberta da sua origem a chave para a teoria bacteriológica da causa das doenças infecciosas, que lhe valeu o Prémio Nobel da Medicina e Fisiologia em 1905 e o título de "Pai da bacteriologia". Na continuação dos seus estudos, Robert Koch desenvolveu a tuberculina com a intenção de que esta fosse um medicamento para tratar a TB, objetivo que nunca se concretizou⁵.

Também Laënnec, no início do século XIX, para além de inventar o estetoscópio (1816), descreve claramente a patogénese da TB, os conceitos de TB pulmonar e extrapulmonar, os principais sinais físicos da doença pulmonar

e introduziu os termos técnicos para descrever esses achados que ainda hoje são utilizados¹.

Durante os séculos XVI e XVII, o crescimento populacional e urbano fizeram da Europa o centro de várias epidemias de TB³. No entanto, a partir de meados do século XIX, a prevalência e mortalidade por TB começou a decrescer, mesmo na ausência de tratamento específico, tendo sido apontadas, como principais causas, a melhoria das condições sociais (habitação, saneamento e alimentação) e talvez uma seleção natural da população mais resistente geneticamente^{1, 3}. Graças à criação de programas de Saúde Pública, com o objetivo de controlar a TB, o seu declínio tem-se verificado em países desenvolvidos; ao contrário dos países da África subsariana onde a infecção por vírus da imunodeficiência humana (VIH) tem tornado imparável a epidemia de TB¹.

Uma das medidas de Saúde Pública adotadas, entre o fim do século XIX e o início do século XX, foi a fundação de sanatórios que tinham duas funções distintas. Primeiro, de melhorar a saúde dos doentes, criando condições favoráveis como repouso, boa alimentação, exercício e ar puro. Segundo, retirar os doentes com TB, que eram a fonte de infecção, dos centros populacionais, diminuindo a propagação da doença.

A primeira grande campanha internacional de controlo de TB teve início em 1948, com o apoio do Fundo Internacional de Emergência das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) em que, sob a direção de Johannes Holm, durante três anos, cerca de 30 milhões de pessoas fizeram a prova da tuberculina (PT) ou intradérmica de Mantoux e quase 14 milhões foram vacinados com a vacina BCG (de Calmette e Guérin)^{1, 6}. No século XX, foram registadas as mais baixas

taxas de morbidade e mortalidade devido a TB, nos países desenvolvidos. Este resultado deveu-se à conjugação de vários fatores, melhores medidas de Saúde Pública, vacinação massiva com a vacina BCG e o advento de antibacilares (ATB). Este declínio manteve-se, apenas, até meio da década de 80 do século passado, período em que emerge a infecção por VIH e dá-se o reverso desta tendência³.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou, em 1993, a TB como uma emergência global de Saúde Pública. Atualmente, um dos grandes desafios no combate à erradicação da TB é a ocorrência de estirpes resistentes aos ATB disponíveis.

1.2. O agente etiológico: *Mycobacterium tuberculosis*

O género *Mycobacterium* é constituído por bacilos aeróbios, imóveis, não capsulados e não formadores de esporos. Crescem melhor em tecidos com elevada concentração de oxigénio, como os pulmões. São intracelulares facultativos que têm a capacidade de infetar várias espécies animais, entre as quais os seres humanos. Possuem uma parede celular rica em lípidos, que lhes confere uma impermeabilidade acrescida. Uma vez corados, são resistentes a numerosos solventes, incluindo soluções ácidas, daí serem conhecidos também pela designação de bacilos álcool-ácido resistentes (BAAR)⁷.

Apesar da diversidade de micobactérias, a maioria dos casos de doença nos humanos é causada por sete espécies ou complexos: *M. tuberculosis*, *M.*

leprae, *M. avium-intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* e *M. abscessus*⁸.

M. tuberculosis, *M. africanum* e *M. bovis* são algumas das espécies incluídas no complexo *Mycobacterium tuberculosis*; estas apresentam analogia, quase completa na sua sequência nucleotídica, mas diferem a nível de tropismo do hospedeiro, fenótipo e patogenicidade³.

M. bovis é responsável por raros casos de TB em humanos, tendo a sua importância diminuído após a utilização generalizada da pasteurização. No entanto existem registos de novos casos entre indivíduos com o sistema imunitário comprometido. Foi a sua atenuação, em laboratório, que deu origem à vacina BCG, em 1921⁷. Também *M. africanum* apresenta algum impacto na saúde humana, principalmente no continente africano, onde é responsável por cerca de metade dos casos de TB. Posto isto, Mt é o principal responsável pela TB no Homem, a nível global³. O seu tempo de divisão celular é de 15 a 20 horas; o seu lento crescimento, aliado à capacidade de persistir no estado latente, leva à necessidade de longos períodos de tratamento em pessoas com TB ou terapêutica profilática em pessoas com infeção latente por Mt⁷.

1.3. Transmissão e interação com o hospedeiro

Embora sejam conhecidas outras vias de entrada no organismo, é a via aérea a implicada na quase totalidade dos casos. A transmissão dá-se de pessoa para pessoa, através da inalação da bactéria, depois de expirada por doentes com TB pulmonar ou laringea através da tosse, espirro ou da fala⁹.

Após inalados, os bacilos alcançam os alvéolos, onde são fagocitados por macrófagos, residem e multiplicam-se lentamente, durante várias semanas¹⁰. A interação entre componentes da parede celular de Mt e recetores dos macrófagos, leva à produção de citocinas que sinalizam a infeção recrutando monócitos e células dendríticas em circulação, para o local de infeção (pulmão). As células dendríticas, após fagocitarem os bacilos, maturam e migram para os gânglios linfáticos onde desencadeiam a ativação dos linfócitos T dos *clusters* de diferenciação 4 e 8 (CD4⁺ e CD8⁺) contra os antígenos micobacterianos. Os linfócitos ativados deslocam-se para o foco da infeção, os pulmões, dando origem à formação do granuloma, a lesão típica de TB e que tem como função impedir que os bacilos se disseminem pelo organismo¹¹.

Num pequeno número de casos, apesar da barreira defensiva existente, não é possível eliminar todos os bacilos e estes permanecem “adormecidos”, estado que é denominado de TB latente, situação em que o indivíduo está assintomático e não pode transmitir a infeção a outros. Após um período de latência, variável, pode-se desenvolver TB, quando é ultrapassada a barreira de multiplicação bacteriana a partir da qual é possível a produção de lesões evolutivas e sintomas¹².

TB primária é paucibacilar, não contagiosa, difícil de diagnosticar e de gravidade variável. TB pós-primária ocorre quando a infeção progride após o desenvolvimento de uma resposta imune específica, o que pode acontecer quer por reativação do foco primário, quer por reinfeção¹³.

1.3.1. Fatores de risco de desenvolvimento de tuberculose

Vários fatores aumentam a probabilidade de progressão para TB, sendo a infecção por VIH aquele que, isoladamente, tem mais peso no adulto. O risco chega a ser vinte vezes superior, comparativamente a indivíduos sem infecção por VIH⁷.

Porém, existem outras condições clínicas que comprometem a imunidade, aumentando a predisposição para o desenvolvimento de TB, como diabetes *mellitus* não controlada, insuficiência renal, doenças crónicas, transplantes, neoplasias, má nutrição, défice de vitamina D, tratamentos de quimioterapia, corticosteroides ou outros imunossupressores^{7, 14, 15}.

Além disso, défices na produção de interferão gama (IFN- γ), de fator de necrose tumoral (TNF), no recetor de IFN- γ , no recetor da interleucina-12 (IL-12), entre outros fatores genéticos, estão também descritos. O risco de progressão para TB depende conjuntamente do tempo de infecção (maior nos primeiros anos), da virulência da estirpe (endémica ou emergente) e de fatores ambientais (condições socioeconómicas e comportamentais)^{7, 9, 16}.

Fatores comportamentais como alcoolismo, tabagismo e toxicodependência também se encontram, frequentemente, associados ao aumento do risco de doença, progressão e morte. Outro fator de risco parece ser o género, uma vez que os adultos do género masculino apresentam maiores taxas de incidência, o que poderá estar associado com fatores económicos, culturais e sociais relacionados com a exposição⁷. O aumento da esperança média de vida veio revelar o risco de progressão da TB latente ligado a idades avançadas¹⁵.

1.4. Manifestações clínicas

Com o desenvolvimento de TB surgem alguns sinais e sintomas sistêmicos, como perda ponderal superior a 10%, febre de predomínio vespertino, sudorese noturna, astenia, irritabilidade e cefaleias, sendo a intensidade dos mesmos, por norma, proporcional à duração e extensão da doença⁷.

Na TB pulmonar, após um período assintomático, surge a tosse que, no início, é não produtiva e depois aumenta de intensidade, tornando-se produtiva à medida que a doença progride. Num número reduzido de doentes podem ocorrer hemoptises¹⁷. Na TB extrapulmonar os sinais e sintomas variam, dependendo dos órgãos afetados^{13, 18}. E apesar de, por vezes, o diagnóstico de TB extrapulmonar ser o mais provável, tendo em conta os dados epidemiológicos, clínicos e os resultados imagiológicos, é sempre necessário descartar outros agentes infecciosos, que possam levar a um quadro clínico semelhante, através de exames invasivos, para confirmação microbiológica ou histopatológica¹⁹.

A apresentação disseminada da doença é rara em indivíduos imunocompetentes, sendo mais comum em doentes com infeção por VIH, idade avançada, tratamento com imunossuppressores, diabetes *mellitus*, entre outras condições que afetem o sistema imunitário, permitindo a passagem de bacilos para os gânglios linfáticos, a partir de onde se disseminam por via hematogénea para os diferentes órgãos²⁰. A forma clínica mais grave de TB é o envolvimento do sistema nervoso central (SNC), que afeta sobretudo indivíduos

infetados por VIH e crianças, sendo fatal em quase todos os casos sem diagnóstico e tratamento atempados⁹.

1.5. Diagnóstico

Apesar de ser uma doença que nos acompanha há milhares de anos, o diagnóstico de TB, até ao século XIX, era quase exclusivamente baseado na sua sintomatologia. Atualmente, temos à disposição uma série de meios complementares de diagnóstico que ajudam a obter a confirmação do agente etiológico envolvido.

O diagnóstico célere é indispensável no controlo de TB, pois permite a implementação de esquemas de tratamento adequados, o que levará à redução das fontes de infeção e diminuição do risco de transmissão na comunidade²¹. O diagnóstico de TB é suportado pela história clínica e pelo exame objetivo do doente. Na história clínica são importantes as seguintes informações: contacto com doente com TB bacilífera, sinais e sintomas sugestivos de TB, tratamento anterior para TB e fatores de risco existentes¹².

Os sinais e sintomas relatados por doentes com TB são muitas vezes variáveis e inespecíficos, impondo o auxílio dos meios complementares de diagnóstico na abordagem da doença²¹. Os meios que, nesta situação, assumem um papel primordial são a radiografia do tórax e o exame bacteriológico da expetoração, se a clínica o justificar.

1.5.1. Diagnóstico imagiológico

A radiografia do tórax não confirma o diagnóstico de TB pulmonar, mas pode ajudar a estabelecê-lo quando o doente apresenta sintomas respiratórios com exames bacteriológicos sistematicamente negativos. Através da radiografia é possível a observação de imagens sugestivas de TB pulmonar ou a observação de sequelas de TB, sendo um meio útil na monitorização da resposta após a instituição da terapêutica^{9, 21}. No entanto, existem estudos que revelam que cerca de 8% dos doentes com coinfeção por VIH e TB pulmonar apresentam radiografia do tórax sem alterações⁹.

Ecografia e tomografia axial computadorizada (TAC) abdominal podem ser importantes na investigação de síndrome febril em doentes com infeção por VIH²¹.

1.5.2. Diagnóstico microbiológico

A suspeição de um caso de TB surge de uma combinação de sintomas, contexto, sinais, testes laboratoriais e alterações radiológicas, mas o diagnóstico conclusivo baseia-se no exame bacteriológico (direto e cultural)²¹.

Na maioria dos programas de luta contra a TB, o exame micobacteriológico direto é o utilizado na avaliação inicial dos casos suspeitos. O método de coloração por *Ziehl-Neelsen* (ZN) é o utilizado na maioria dos países, principalmente os de baixos recursos, que detêm cerca de 90% do total de casos de TB⁷. É um método rápido, simples e de baixo custo. Identifica doentes bacilíferos e permite avaliar a carga bacilar e a eficácia da terapêutica, mas apresenta baixa sensibilidade, por ser influenciado pela experiência do microscopista, execução correta de todos os passos e ainda por formas

paucibacilares, muito comuns em crianças, idosos e imunocomprometidos²¹. Novas técnicas, como é o exemplo da coloração com auramina e observação por microscopia de fluorescência, tornam o procedimento mais rápido e menos fatigante, aumentando a sensibilidade do exame direto em 10%, comparativamente ao ZN⁷. Este método tornou-se mais acessível após o desenvolvimento de microscopia de fluorescência baseada na iluminação por *light emitting diode* (LED)^{22, 23}.

O exame cultural aumenta a rentabilidade, pois além de confirmar a viabilidade dos bacilos, é mais sensível, permitindo a detecção dos falsos negativos do exame direto²¹. A sua grande limitação é a morosidade do resultado, característica esta, que resulta do Mt ser uma bactéria de crescimento lento²⁴. Para ultrapassar, foram desenvolvidos métodos que utilizam a cultura em meios líquidos, o que permitiu reduzir o tempo necessário à obtenção de culturas positivas, para cerca de duas semanas^{13, 21}.

1.5.3. Sensibilidade aos antibacilares

A emergência de TB multirresistente (TB-MR) e, mais recentemente, extensivamente resistente (TB-XR), é considerada a mais grave ameaça ao controlo global de TB²⁵. Tornando indispensável que, após o isolamento de Mt e sua identificação, seja feita a avaliação do teste de sensibilidade aos fármacos antibacilares (TSA)²¹.

Estabelece-se o diagnóstico de TB-MR quando se verifica resistência simultânea à rifampicina (R) e à isoniazida (H). E, de TB-XR, quando para além da resistência à R e à H, acresce a resistência às fluoroquinolonas e a, pelo

menos, um dos três ATB injetáveis de segunda linha (canamicina, amicacina ou capreomicina)²⁶.

Em Portugal, já desde o ano 2000, que a Direção-Geral da Saúde (DGS) estabelece a obrigatoriedade da realização do TSA de primeira linha a todos os casos de isolamento de Mt, tanto nos novos casos, como nos retratamentos (recidivas, insucessos terapêuticos, interrupção do tratamento e crónicos)²⁷.

Entre 2003 e 2007 verificou-se, em Portugal, que 2% do total de casos de TB notificados (novos e retratamentos) eram multirresistentes²⁸.

Ainda em 2007, a DGS reforçou que todas as estirpes de Mt, para as quais o TSA de primeira linha tenha revelado resistência à H e à R em simultâneo, qualquer que seja o seu padrão de sensibilidade aos outros ATB, devem ser testadas para um espectro mínimo de antituberculosos de segunda linha (amicacina, capreomicina, ofloxacina, etionamida, ácido para-amino-salicílico e cicloserina). Para tal, cabe a responsabilidade de realizar os TSA de segunda linha ao Laboratório de Referência, o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge (INSA), Porto, ou a laboratórios por este indicados²⁹.

1.5.4. Diagnóstico anátomo-patológico

Numa porção significativa (15 a 20%) de casos de TB diagnosticados com base na clínica, imagiologia, anatomia patológica e resposta à terapêutica, não é possível obter confirmação microbiológica do agente etiológico^{9, 20}.

Perante a suspeita de TB extrapulmonar, as amostras enviadas com maior frequência ao laboratório para pesquisa de Mt são os aspirados, as biopsias, a urina e os líquidos estéreis. Estes produtos são frequentemente paucibacilares,

tornando a pesquisa de Mt especialmente difícil, quer no exame direto, quer no exame cultural²¹.

Algumas localizações anatómicas são muito sugestivas de TB e, embora, em parte significativa dos casos, não seja possível a confirmação microbiológica, procede-se ao tratamento na presença de provável TB, para avaliar a resposta à medicação específica realizando uma prova terapêutica, ou seja, a instituição de ATB em função de um quadro clínico sugestivo, complementado, por vezes, com achados imagiológicos e histológicos. Para diagnosticar TB pode ser necessário recorrer a diferentes meios complementares, como por exemplo, uma biopsia de tecidos que revele alterações compatíveis com TB. O achado de granulomas no exame histológico é sugestivo de TB¹³.

1.5.5. Diagnóstico molecular

O diagnóstico molecular não dispensa a necessidade do exame bacteriológico, a sua interpretação deve ser no sentido de complementar o diagnóstico, uma vez que é mais rápido que o exame cultural, permite fazer a identificação de Mt e obter resultados positivos, mesmo em amostras onde o exame direto foi negativo^{21, 30}.

Um grande progresso associado ao desenvolvimento de técnicas de biologia molecular foi a possibilidade de rastrear rapidamente, a partir de uma amostra com baciloscopia positiva, a resistência à R, mais especificamente, detetar as mutações do gene *rpoB*, que refletem a maioria dos casos de resistência ao principal ATB de primeira linha³⁰.

Em países com baixos níveis de resistência à R, estes testes permitem prever precocemente a ocorrência de multirresistência (resistência simultânea à R e à H). Existem também alguns testes que associam a detecção das mutações do gene *rpoB* à detecção das mutações mais frequentes do gene *katG*, responsáveis pela resistência à H³¹. Ou seja, um resultado positivo conduz à implementação de um esquema terapêutico adequado a TB-MR, enquanto se esperam os resultados do TSA^{12, 23, 32}.

A DGS, em 2008, estabeleceu que devem ser requisitados testes de detecção molecular de multirresistência, a aplicar diretamente na amostra, sempre que se suspeite de TB-MR. Nos casos em que o teste molecular de multirresistência seja positivo, deve-se efetuar o antibiograma clássico de primeira e de segunda linha, em simultâneo²⁸.

Em 2010, a OMS apoiou a implementação, em países em desenvolvimento, de um novo método automatizado de diagnóstico molecular rápido, o Xpert MTB/RIF®, que requer pouca qualificação técnica e dispensa infraestruturas específicas de elevado nível de segurança. Este permite a detecção simultânea de TB e resistência à R, em cerca de duas horas. As suas principais indicações de utilização são o diagnóstico inicial em doentes com suspeita de TB-MR e doentes com coinfeção por TB e VIH, onde a típica apresentação paucibacilar da doença diminui significativamente a sensibilidade da baciloscopia³³.

1.5.6. Prova de tuberculina

A PT ou intradérmica de Mantoux é o meio auxiliar de diagnóstico mais acessível para o despiste de infeção, mas não permite distinguir TB latente de TB doença²³.

A solicitação da PT assume a sua maior importância no rastreio de contactos de doentes com TB, em populações de risco e no controlo da transmissão nosocomial em serviços de saúde. Contudo, diversos estudos apontam para a falta de validade da PT no despiste em profissionais de saúde e em países de incidência intermédia onde a vacina BCG faz parte do plano nacional de vacinação, como é o caso de Portugal^{23, 34, 35}.

As principais falhas apontadas à PT são: a inexistência de um valor objetivo de positividade; a baixa sensibilidade nos grupos de risco para TB, como a anergia observada em imunodeprimidos (onde a PT é mais necessária); a sensibilização pela vacina BCG; as infeções por micobactérias não tuberculosas (MNTB); a necessidade de duas deslocações a unidades de saúde, com um intervalo de tempo específico para a realização da leitura; e a dependência do operador, pois a execução correta da técnica e da leitura interferem no resultado da PT^{12, 23, 35}.

1.5.7. Teste de deteção de interferão-gama (*interferon gamma release assay*, IGRA)

Os testes IGRA, surgem em 2007, com o objetivo de ultrapassar algumas das limitações da PT. Baseiam-se na libertação de IFN- γ , pelas células T de indivíduos infetados, em resposta à exposição *in vitro* aos antígenos do Mt, ESAT-6 (*early secretion antigen target 6*) e CFP 10 (*culture filtrate protein 10*).

A utilização destes antígenos diminui a ocorrência de falsos positivos, pois não estão presentes na vacina BCG, nem nas restantes micobactérias. O IFN- γ pode ser doseado através dos métodos ELISPOT (*enzyme-linked immunosorbent spot*) ou ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*)^{36, 37}.

Estes novos testes complementares são recomendados no diagnóstico de TB latente e, segundo diversos estudos, o seu uso concomitante com a PT evita, numa parte dos casos, a prescrição desnecessária de tratamento profilático^{23, 35, 36}.

Em Portugal a DGS emitiu, em 2011, uma Circular Informativa que promove o uso dos testes IGRA como ferramenta da maior relevância para o diagnóstico de TB latente. O seu papel deve ser de complemento da PT, de forma a aumentar a sensibilidade e especificidade do processo de rastreio de pessoas com risco acrescido de TB, sempre que exista intenção de ponderar tratamento³⁸.

1.5.8. Diagnóstico de tuberculose latente

A TB latente ocorre quando um indivíduo infetado desenvolve uma resposta imunológica eficaz, capaz de controlar a multiplicação de Mt, que permanece no estado de latência. A infeção é assintomática e não contagiosa, contudo, mantém-se o risco de evolução para TB. Este risco vai diminuindo com o passar do tempo, mas a progressão para doença pode ocorrer em qualquer altura, pois depende da aptidão do sistema imunitário controlar a replicação de Mt^{12, 39}.

Os grupos de risco que devem fazer o rastreio de TB latente são, entre outros: indivíduos com infeção por VIH; transplantados; quem já recebe ou vai

iniciar terapêutica imunossupressora; quem esteve em países de elevada prevalência de TB; toxicodependentes; doentes crónicos; doentes oncológicos; profissionais que desempenhem funções em laboratórios de microbiologia; indivíduos que trabalhem ou vivam em ambiente comunitário; e indivíduos que mantiveram contacto com doente com TB^{12, 40}. O rastreio de contactos é muito importante no controlo de TB na comunidade e assenta principalmente numa história clínica detalhada, na PT e/ou IGRA e na radiografia do tórax^{39, 40}.

Em países de baixa incidência é relativamente fácil a distinção entre infeção e doença. A infeção por TB caracteriza-se por uma PT ou IGRA reativos na ausência de sintomas ou lesões progressivas consistentes com TB doença. Esta mesma estratégia, em países com elevadas taxas de novos casos, é por vezes complexa^{23, 39}.

Aproximadamente um terço da população mundial encontra-se infetado por Mt, dos quais, cerca de 10%, progredirão para TB doença, em algum momento da sua vida. Perante este enorme reservatório de infeção, o maior desafio será reduzir a transmissão de TB, sem desequilibrar a proporção global de casos graves de resistência³⁷.

1.6. Tratamento

Apesar da história da TB nos acompanhar há milénios, o primeiro ATB efetivamente capaz de curar TB foi descoberto apenas em 1944, por Selman Waksman, ao obter a estreptomicina (S) a partir do fungo *Streptomyces griseus*. Nos anos seguintes, foram descobertos outros ATB que, quando

utilizados em associação, permitem a cura da quase totalidade dos casos de TB. Com a terapêutica combinada, o problema da TB parecia próximo do desenlace. Países desenvolvidos registavam taxas de incidência decrescentes, vislumbrando-se uma nova era no combate à TB e a sua erradicação em poucos anos. Até que, em meados da década de 80 do século XX, se dá uma inversão da curva de incidência, decrescente até então. Esta reviravolta deveu-se à emergência da epidemia de VIH^{1, 41}.

Segundo a OMS, os principais objetivos do tratamento são: curar o doente e restabelecer a sua qualidade de vida e produtividade; prevenir a morte por TB ou pelos seus efeitos colaterais; prevenir o seu reaparecimento; reduzir a transmissão à comunidade; e prevenir o desenvolvimento e transmissão de resistências⁴².

Um tratamento que se pretende bem-sucedido tem como requisitos essenciais a associação de vários ATB e uma duração prolongada. Não se pode obter sucesso terapêutico com apenas um ATB e não se pode adicionar apenas um ATB a um esquema em falência. Quase todos os esquemas são compostos por duas fases. A primeira fase, de indução, visa a eliminação dos bacilos em multiplicação e latentes, tendo como objetivo quebrar a transmissão o mais rapidamente possível, converter os exames direto e cultural e melhorar os sintomas. Pelo menos dois ATB, com ação bactericida, são necessários nesta fase, a R e a H. A adição de pirazinamida (Z) reduz a duração total do tratamento de nove para seis meses e a adição de etambutol (E) é importante no caso de resistência primária a algum dos três fármacos referidos anteriormente, ou seja, assim que se conhece o TSA, se este revelar sensibilidade a HRZ, pode-se suspender o E^{9, 43}.

A segunda fase, de manutenção, apenas com HR, visa a eliminação da maioria dos bacilos residuais e a diminuição do número de falhas terapêuticas e recaídas. Durante esta fase, a população bacteriana já se encontra drasticamente reduzida, limitando a seleção de estirpes resistentes. Só é iniciada a fase de manutenção após negativação dos exames microbiológicos, altura em que já se devem conhecer os resultados do TSA de primeira linha⁹.

A duração mínima aceitável de um esquema que inclua R e H é de seis meses, mas dependerá sempre da resposta de cada doente ao tratamento. Em doentes com conversão bacteriológica mais lenta, por não poderem incluir Z na fase inicial ou apresentarem envolvimento do SNC ou ósseo, a fase de manutenção será mais longa. Em caso de insucesso, ou atraso na reversão da clínica torna-se urgente excluir má adesão, resistência ou má absorção dos fármacos⁴³.

A administração da medicação deve ser feita diariamente, em regime de toma observada diretamente (TOD), com ações imediatas em caso de falta de comparência ao tratamento. Alguns estudos têm sido desenvolvidos no sentido de reduzir a periodicidade das tomas, aumentando as doses, com o objetivo de melhorar a adesão e reduzir os custos de tratamento e supervisão. No entanto, esquemas intermitentes aumentam o risco de toxicidade, podendo produzir o efeito inverso^{12, 43}.

Quando se inicia um tratamento é importante saber se nos encontramos perante um caso novo ou retratamento. Todos os doentes que já tenham feito anteriormente tratamento para TB, com duração superior a um mês, são considerados retratamentos. Estes casos apresentam uma maior probabilidade

de resistência aos ATB, recomendando-se a realização do teste molecular de despiste de resistência à H e R, para ajuste do tratamento²⁸.

A avaliação inicial de um doente com TB deve ainda compreender o rastreio de infeção por VIH, porque, apesar do tratamento de doentes com coinfeção TB/VIH seguir, geralmente, o esquema padrão (2HRZE/4HR), é essencial supervisionar possíveis interações medicamentosas, doenças concomitantes, adesão à terapêutica e alteração da absorção.

Doentes com comportamentos de risco devem realizar o rastreio de hepatites B e C. Igualmente importantes na avaliação inicial do doente são o peso e o estado renal, ambos condicionam o ajuste das doses de ATB⁴³.

1.6.1. Tratamento de tuberculose resistente

O fenómeno de monorresistência não pode ser menosprezado, pois frequentemente precede a TB-MR. Desta forma, a sua abordagem deve ser feita com grande sentido de responsabilidade⁴³.

A monorresistência à R, se descoberta através de testes moleculares, deve levar à adoção de um esquema para TB-MR até se conhecer o resultado do TSA. Uma vez que diversos estudos revelam que, na maioria dos casos, esta resistência não é isolada, sendo considerada um bom marcador de TB-MR. Qualquer outra combinação de resistências exige um esquema individualizado, com uma duração média de 18 meses, mas aconselha-se 24 meses no caso de doentes crónicos ou que apresentem lesões pulmonares extensas^{7, 12}.

Após o início do tratamento, é de colossal importância manter um acompanhamento regular destes doentes, de forma a garantir o cumprimento da terapêutica, a monitorização dos possíveis efeitos secundários e adversos e

a concretização do principal objetivo de declarar o doente como sucesso terapêutico⁴³.

Grupo	Antibacilar	
Agentes de 1ª linha (administração oral)	Pirazinamida Etambutol Rifabutina	
Agentes injetáveis	Aminoglicosídeos	Estreptomicina (1ª linha) Canamicina (2ª linha) Amicacina (2ª linha)
	Polipéptidos cíclicos	Capreomicina (2ª linha)
Fluoroquinolonas	Levofloxacina Moxifloxacina Ofloxacina	
Agentes bacteriostáticos de 2ª linha (administração oral)	Ácido para-amino-salicílico	
	Análogos da serina	Cicloserina Terizidona
	Tionamidas	Etionamida Protionamida
Agentes alternativos (com atividade e eficácia incertas, a recorrer apenas nos casos em que os ATB dos restantes grupos não permitam a elaboração de um esquema terapêutico)	Clofazimina Linezolid Amoxicilina + Ácido Clavulânico Tiacetazona Imipenem + Cilastatina Isoniazida (alta dose) Clarithromicina	

Tabela 1 - Fármacos antibacilares para o tratamento de TB-MR (traduzido e adaptado de⁴²).

Os esquemas utilizados atualmente no tratamento de resistências são pouco eficazes, onerosos, complexos e muito tóxicos para os doentes. Consistem na conjugação de um ATB injetável (aminoglicosídeo ou polipéptido cíclico), uma fluoroquinolona e ATB orais adicionais das restantes classes. A

seleção inicia-se sempre que possível pelos de primeira linha, com maior eficácia comprovada, posteriormente os de segunda linha, até um total de quatro a seis ATB a que a estirpe de Mt a tratar se tenha revelado sensível no TSA. Só em último recurso se deverá recorrer aos ATB alternativos. Quanto mais resistências a ATB de segunda linha o Mt apresentar, mais complicado será a elaboração de um esquema de tratamento eficaz.^{42, 44, 45}.

O tratamento de TB-MR tem obrigatoriamente que seguir o regime de TOD e requer um acompanhamento laboratorial rigoroso para sua monitorização. A fase inicial tem uma duração de seis meses, ou, de quatro meses após a conversão do exame cultural, seguida de uma fase de manutenção com pelo menos três ATB orais efetivos, com a duração mínima de 18 meses sem interrupções, mantendo-se a negatificação dos exames culturais^{9, 42, 45}.

Idealmente, a terapêutica deve ser individualizada e sustentada em resultados de TSA, contudo em alguns países são empregues esquemas padronizados, baseados nos dados epidemiológicos acerca das taxas de resistência da comunidade⁴⁶.

1.6.2. Tratamento de tuberculose latente

O tratamento tem como objetivo eliminar todos os bacilos quiescentes de modo a evitar a sua reativação, e assim, prevenir casos futuros de TB. Simultaneamente, esta estratégia permite reduzir o risco de transmissão acidental na comunidade^{10, 12}.

Antes de iniciar tratamento para TB latente, é obrigatório excluir a presença de doença quer pulmonar quer extrapulmonar. A profilaxia reduz o risco de

desenvolvimento por reativação endógena, mas não protege contra exposição exógena^{10, 47}.

A seleção do esquema de tratamento deve ter em atenção a eficácia, a adesão e os efeitos secundários, avaliando corretamente a relação risco/benefício. A quimioprofilaxia com H, durante seis (6H) ou nove meses (9H), é o esquema classicamente indicado em adultos com elevado risco de desenvolver TB^{47, 48}.

Recentemente, têm sido empregues esquemas mais curtos como por exemplo 4R, no caso de contactos de doentes com TB resistente à H, ou, casos de toxicidade à H. Esquemas de menor duração têm como objetivo além de reduzir a taxa de resistência à H, melhorar a adesão ao tratamento, que constitui uma importante variável a ter em conta, na implementação de esquemas terapêuticos, em indivíduos não doentes.^{12, 47, 48}

1.7. Tuberculose multirresistente

O surgimento de estirpes de Mt multirresistentes, associado à pandemia de infeção por VIH, constitui a principal origem da reemergência de TB em meados da década de 80 do século XX⁴⁹.

A transmissão de TB-MR associada aos cuidados de saúde, entre doentes imunocomprometidos, na ausência de medidas de segurança adequadas, é o maior fator de risco para a ocorrência de surtos. Porque, apesar de Mt resistente infetar de igual forma indivíduos com ou sem infeção por VIH, o

atraso no diagnóstico de TB, o tratamento inadequado e o aumento do período de contágio, contribuem para um maior número de contactos⁴⁶.

Estirpes de Mt resistentes a um número crescente de ATB de segunda linha, usados no tratamento de TB-MR, têm-se tornado numa séria ameaça de Saúde Pública, impedindo o controlo da doença e obtendo o estatuto de desafio a nível global^{44, 50}.

O mecanismo que conduz à resistência do Mt tem uma forte componente genética, sendo a proporção de mutantes resistentes gerada espontaneamente, mesmo na ausência de exposição a ATB. Assim, um doente com cavitação, dependendo da extensão da lesão, pode conter o número mínimo de bacilos que favoreça a ocorrência espontânea de multirresistência, já que, quanto maior a população, maior o risco de mutações espontâneas. Este axioma torna o tratamento combinado e de longo curso, requisito essencial para a cura de TB⁹. No entanto, cerca de 5% dos isolados resistentes à R e mais de 30% dos isolados resistentes à H, não apresentam mutações em genes de resistência conhecidos, adicionando a componente adaptativa do Mt, ao desenvolvimento de novos mecanismos de resistência⁵⁰. Portanto, do ponto de vista da Saúde Pública, um tratamento incompleto é pior do que não efetuar qualquer tratamento¹³.

Durante a pressão gerada pela terapêutica antibacilar, a aptidão genética associada a procedimentos inadequados, permitem que o Mt subsista no organismo do hospedeiro após o tratamento, levando, por vezes, ao desenvolvimento de resistência adquirida, a partir de uma estirpe de Mt inicialmente sensível. A resistência inicial ou primária caracteriza-se, por sua vez, pela presença de bacilos resistentes em doentes sem qualquer tratamento

anterior contra TB, ou seja, a infecção é causada por uma estirpe de Mt previamente resistente^{13, 27}.

Considera-se monorresistência quando a estirpe de Mt isolada é resistente apenas a um ATB de primeira linha. Polirresistência, quando a estirpe de Mt resiste a mais de um ATB de primeira linha, contudo, não pode ser considerada multirresistente, porque não se trata de resistência simultânea à H e à R. E, TB-XR, quando a estirpe de Mt isolada além de multirresistente, apresenta resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e, pelo menos, um dos três fármacos injetáveis de segunda linha indicados para o tratamento de TB⁴⁴.

A resistência adquirida aparece frequentemente associada a coinfeção por TB-VIH, não só devido à imunodeficiência que a caracteriza, mas também, relacionada com fatores como a interação medicamentosa, que resulta muitas vezes em fenómenos de má absorção dos ATB ou toxicidade intolerável, daí a recomendação de iniciar primeiro ATB e, só depois, TAR. Este problema é esporadicamente confirmado com a ocorrência de surtos de TB-MR e TB-XR, em populações com alta prevalência de infecção por VIH, com taxas de mortalidade muito elevadas. Todavia, em países onde não existem laboratórios de referência para a realização de TSA de primeira e segunda linha, não é possível conhecer a verdadeira prevalência da TB-MR e da TB-XR⁴⁴.

Estima-se que a percentagem global de doentes, com TB-MR, tratados adequadamente, de acordo com as linhas orientadoras da OMS, seja inferior a 2%^{7, 10, 44}.

1.7.1. Controlo de resistência aos antibacilares

A rápida deteção de resistências é fundamental, de modo a prevenir a expansão da epidemia de TB, principalmente das formas TB-MR e TB-XR. Para colmatar a falta de recursos, em países de maior prevalência, a OMS e os seus parceiros criaram o *Green Light Committee*, com o objetivo de auxiliar a aplicação de esquemas de segunda linha padronizados. A incidência de TB resistente é um importante indicador dos programas de controlo, indicando o nível de transmissão na comunidade⁴⁴.

A obtenção de um comprometimento global, que fomente o investimento na pesquisa de novos medicamentos, com taxas de sucesso superiores e com um período de tratamento mais curto, é essencial¹⁰.

Nos últimos três anos foram aprovados dois novos ATB, a bedaquilina (Sirturo®) e a delamanida (Deltyba®), que parecem trazer uma esperança no tratamento de TB-MR e TB-XR, pois apresentam novos mecanismos de ação, com eficácia comprovada em estirpes resistentes aos ATB convencionais. A aprovação de uma nova classe de ATB era algo que não sucedia desde 1971, ano da aprovação da R^{51, 52}.

1.8. Coinfecção TB-VIH

A pandemia de VIH constitui um marco na história da humanidade e foi o principal fator envolvido no aumento da incidência de TB, que se observou com maior expressão nos países em desenvolvimento^{16, 53}. Uma população imunocomprometida é um terreno fértil para a propagação de Mt, assim como

das suas formas de resistência. O aumento de TB-MR e TB-XR deu, por sua vez, origem a elevadas taxas de morbidade e mortalidade, que têm tornado estes países, já em dificuldades, cada vez mais pobres, levando também ao retrocesso de todo o caminho percorrido no controlo desta patologia, que parecia condenada à erradicação^{16, 46, 54, 55}. Além de que, mesmo após a remissão completa de TB, podem-se manter sequelas que diminuem a qualidade de vida destes doentes⁵⁶.

O aumento drástico do número de novos casos de TB, associado à infeção por VIH, fez com que esta passasse a ser comparada com doenças definidoras da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), das quais são exemplo a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ou a toxoplasmose cerebral, contudo a TB caracteriza-se pela capacidade de conseguir manifestar-se muito cedo, no curso natural da infeção por VIH, ao contrário de outras infeções oportunistas⁵⁷.

A convergência e expansão das duas epidemias deveu-se à reunião de vários fatores, tais como, a possibilidade de ocorrerem manifestações clínicas de TB atípicas em doentes imunodeprimidos, conjuntura esta que se reflete no atraso do diagnóstico e subsequente implementação de esquemas terapêuticos eficazes^{58, 59}. Outro fator é a dificuldade que decorre da administração, em simultâneo, de dois esquemas de tratamento complexos e totalmente díspares entre si, não podendo esquecer a combinação dos problemas que ambos acarretam, dos quais são exemplo: a adesão à terapêutica, os efeitos secundários, a interação entre fármacos e a Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune associada a TB, em doentes infetados por VIH (SIRI-TB)^{46, 55}.

A diversidade de manifestações clínicas de TB depende do grau de imunodeficiência, uma vez que, ao contrário do que sucede com a maioria das infeções oportunistas associadas a doentes com SIDA, que apenas surge em avançados estados de imunossupressão, esta doença infecciosa pode-se desenvolver em qualquer estado de imunidade, isto é, em qualquer fase da infeção por VIH^{58, 60}.

Em indivíduos sem coinfeção, o risco estimado de desenvolver TB, em algum momento da sua vida, é de cerca de 10%, enquanto na presença de coinfeção o risco de uma infeção latente progredir para TB encontra-se entre 7% e 10% só no primeiro ano, dependendo do estado de imunodeficiência e do contexto socioeconómico^{7, 61, 62}. Perante o aumento do risco descrito, conclui-se que estes indivíduos serão os primeiros a apresentar sinais e sintomas no advento de um surto de TB. Face aos desafios colocados pela coinfeção, instituiu-se que, um indivíduo com TB deve fazer o despiste de infeção por VIH, visto poder ter sido esse o principal fator que levou à progressão de infeção latente para doença, assim como, também é imprescindível o rastreio de TB latente em doentes com infeção por VIH, que devido ao seu estado de saúde detêm um elevado risco de progressão^{15, 53, 62}.

Em Portugal, este rastreio é realizado desde 2007, altura em que a DGS publicou uma circular normativa, admitindo que, no nosso país a TB é a principal doença definidora de SIDA, e, por isso, a coinfeção deve ser diagnosticada o mais cedo possível, de forma a orientar adequadamente os doentes e assim diminuir as repercussões na morbilidade e mortalidade que daí advém⁶³.

Na ausência de tratamento adequado e atempado, estas duas infecções atuam em sinergia para reduzir o tempo de vida dos doentes. E, nos países em desenvolvimento, a TB é considerada a primeira causa de morte entre indivíduos com infecção por VIH⁵³. A interação entre VIH e Mt é de potenciação mútua, pois não é só a infecção por VIH que aumenta a probabilidade de progressão da infecção latente para TB, elevando o risco de reativação ou de reinfeção por Mt. Mas, a infecção por Mt também conduz a uma constante ativação celular, células estas que se encontram parasitadas pelo VIH, favorecendo, portanto, a amplificação da carga viral e o consequente agravamento da infecção^{11, 57, 62, 64}.

A imunidade celular é um dos passos mais importantes na defesa contra o Mt. Neste processo, os protagonistas são os macrófagos, sobretudo os alveolares, e os linfócitos T CD4⁺, precisamente as populações mais afetadas pela infecção por VIH. As modificações incutidas nos macrófagos pelo retrovírus conduzem a um enfraquecimento da resposta de defesa inicial, ou seja, fagocitose e posterior apresentação dos antígenos às células T CD4⁺. Por sua vez, estas alterações reduzem a competência dos linfócitos perante os antígenos do Mt, destruindo progressivamente as defesas do organismo, elevando o risco de progressão de infecção latente para TB e encurtando o período de latência entre o início da infecção e a doença^{11, 59, 62}.

Embora tenhamos à disposição medicamentos eficazes no combate à TB e cada vez mais fármacos disponíveis para o combate à infecção por VIH, a taxa de mortalidade por TB, em indivíduos com infecção por VIH, continua a ser demasiado elevada. Estima-se que a TB seja responsável por uma em cada três mortes por SIDA e a coinfeção por VIH seja responsável por cerca de 14%

das mortes por TB^{53, 62}. Este cenário torna perentória a tomada de medidas que venham reduzir a taxa de mortalidade decorrente desta coinfeção⁶⁰.

Modificações na competência do sistema imune determinam diferentes formas de apresentação da doença, por esse motivo a clínica, em casos de coinfeção, é por vezes inespecífica. Se a função do sistema imunitário se encontra conservada, a TB tende a manifestar-se de forma típica, com infiltrados e cavitações; mas se está comprometida pode apresentar sintomas tão inespecíficos que se confundem com outras infeções oportunistas, associadas à infeção por VIH. Para aumentar a dificuldade do diagnóstico, estas alterações do sistema imunitário levam frequentemente a resultados falsamente negativos da PT ^{58, 59, 65}.

As alterações radiológicas, em doentes coinfectados por TB-VIH, dependem da contagem de linfócitos T CD4⁺. Uma contagem de 200 linfócitos T CD4⁺/μl representa o limiar da imunossupressão grave. Acima deste valor dá-se a formação do granuloma, achado característico de TB no adulto, resultante da resposta de contenção à infeção por Mt, composto por células polimorfonucleares, macrófagos, linfócitos T CD4⁺, linfócitos T CD8⁺ e uma área de necrose caseosa central. Esta estrutura, além de delimitar a infeção, auxilia o diagnóstico de TB, tanto imagiológico, como microbiológico, pois nestes doentes obtêm-se mais facilmente exames culturais de expetoração positivos para a pesquisa de Mt. Abaixo deste limiar, isto é, na ausência de uma resposta imune competente, as manifestações clínicas tendem a ser atípicas ou inexistentes, raramente se observa a formação de granulomas, é favorecida a disseminação sistémica de Mt e aumentam os casos de falsos negativos no exame direto de expetoração, que continua a ser o meio de

diagnóstico de maior dispersão a nível global. Todas estas condições levam inevitavelmente ao atraso do diagnóstico^{10, 11, 57}.

Em estados iniciais de infeção por VIH, a apresentação mais frequente de TB é a pulmonar, mas à medida que a imunossupressão avança, começam por ser cada vez mais comuns os casos de TB extrapulmonar e disseminada (por vezes, em coexistência com a TB pulmonar), que se encontram associados a uma maior mortalidade^{57-59, 65}.

O diagnóstico de TB extrapulmonar, muitas vezes difícil, depende de um elevado nível de suspeição, uma vez que, Mt tem a capacidade de afetar diferentes órgãos, tais como ossos e articulações (mais frequentemente as vertebrae torácicas), restantes serosas (pericárdica e peritoneal), tecidos moles (exemplo do músculo psoas), rins e sistema nervoso central^{13, 58, 64}. A linfadenite é uma das localizações mais frequentes de TB extrapulmonar, sendo as adenopatias cervicais as mais comuns⁶⁵.

A TB pleural manifesta-se geralmente de forma aguda com febre, tosse, dor torácica e dispneia. O líquido aspirado é exsudativo com predomínio de linfócitos. A biopsia e o exame cultural para pesquisa de micobactérias, apesar da falta de sensibilidade, constituem os meios de diagnóstico mais específicos. O doseamento de marcadores bioquímicos, como a enzima adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural também pode auxiliar no diagnóstico, uma vez que por apresentar um elevado valor preditivo negativo, níveis normais ou baixos desta enzima permitem afastar a hipótese de TB, em países de baixa prevalência^{13, 65, 66}.

As localizações abdominais associadas a TB podem envolver o sistema gastrointestinal, o sistema urinário, o peritонеu ou os gânglios linfáticos do

mesentério. O envolvimento hepático ou esplênico revela a disseminação sistêmica do Mt⁶⁵. Uma outra apresentação de TB extrapulmonar é a óssea que, apesar de cada vez mais rara, continua, associada a doentes com SIDA. Um exemplo grave é a infecção da coluna vertebral, conhecida por Mal de Pott, que tem como consequência a destruição e o colapso das vertebbras afetadas, mais frequentemente as torácicas, conduzindo ao risco de compressão da medula e consequente paraplegia do doente^{13, 65}.

A meningite tuberculosa representa um dos diagnósticos mais difíceis, porque a sua apresentação inicial é discreta, o que resulta numa elevada mortalidade em doentes com SIDA, assim como, em crianças e idosos. Confusão mental, febre e cefaleias são os primeiros achados a fazer suspeitar de meningite, podendo também ocorrer convulsões, vômitos e alteração da personalidade. O líquido cefalorraquidiano (LCR) é hipertensivo, com predomínio de linfócitos, proteinorráquia e diminuição da glucose^{13, 65}. A cultura do LCR para pesquisa de Mt, apesar de específica, não é particularmente sensível, originando falsos negativos que levam à necessidade de elaboração de um diagnóstico presuntivo, que permita o início de terapêutica empírica. Esta deve ser acompanhada de corticoterapia para prevenir sequelas neurológicas graves e diminuir a mortalidade^{13, 65, 66}.

Outra dificuldade associada a doentes com coinfeção é diagnóstico diferencial entre TB disseminada e infeções causadas por outras MNTB, o que faz com que um exame direto positivo não dispense a cultura, para posterior identificação e eventual TSA⁶⁷.

Devido a toda a conjuntura descrita, o diagnóstico de TB, em caso de coinfeção por VIH, pode atingir um elevado grau de complexidade que resulta

no atraso do diagnóstico, da terapêutica e no consequente aumento da possibilidade de transmissão. Esta situação é deveras preocupante, pelo facto de muitos destes doentes necessitarem de internamento para esclarecimento dos sintomas, possibilitando a ocorrência de transmissão nosocomial e surtos de TB em instituições de saúde¹³.

1.8.1. Tratamento da coinfeção TB-VIH

O tratamento de TB causada por *Mt* sensível, em doentes com coinfeção, é o mesmo que o padronizado para indivíduos sem infeção por VIH, ou seja, um regime padrão de seis meses, que se processa em duas fases, a inicial de indução e a final de manutenção⁶⁴. Esta recomendação das organizações internacionais contém exceções, como a TB meníngea, miliar, óssea, ou todos os casos onde não se verifique uma boa resposta bacteriológica, durante a fase inicial de indução^{57, 64, 66}.

A terapêutica antirretroviral (TAR) oferece aos doentes com infeção por VIH diversos benefícios, quer ao nível da diminuição do risco de progressão para TB, quer na melhoria do prognóstico da coinfeção, uma vez que promove a restauração do sistema imunitário. No entanto, há que ter em conta a dificuldade de administrar um elevado número de medicamentos, toxicidade, interações farmacológicas, aumento do risco de reações adversas e de SIRS-TB^{10, 58}.

A TAR é iniciada, em muitos casos, demasiado tarde, tendo em conta o curso da infeção por VIH, fazendo com que a TB surja, por vezes, antes do início do tratamento⁶¹.

Em países em desenvolvimento, a OMS aconselha a adição de cotrimoxazol, durante todo o tratamento de TB, de doentes com coinfeção e contagens muito baixas de linfócitos T CD4⁺, por este atuar profilaticamente ao nível de infeções oportunistas e por reduzir a mortalidade associada. Em países desenvolvidos, com fácil acesso a TAR e boas condições de vida, esta medida é cada vez menos utilizada^{58, 66}.

A OMS, em 2010, recomendou que, sempre que o diagnóstico da coinfeção seja efetuado simultaneamente, o tratamento com ATB é o primeiro a ser administrado, sendo a TAR iniciada entre duas a oito semanas após, para reduzir o risco de ocorrência de SIRC-TB^{7, 10, 68, 69}.

A TAR tem ajudado na diminuição da incidência de TB, em áreas endémicas de VIH, pois ao restaurar o sistema imune reduz o risco de desenvolver TB. Contudo, doentes com infeção por VIH, mesmo em tratamento, e independentemente do número de linfócitos T CD4⁺, apresentam um risco aumentado de desenvolver TB, relativamente a indivíduos sem infeção por VIH,^{10, 49, 61}.

Na associação entre ATB e TAR deve-se ter em conta que a R, ATB de primeira linha essencial no tratamento de TB, é um potente indutor do citocromo P-450 hepático e, como tal, aumenta o metabolismo de duas das classes de antirretrovirais existentes, os inibidores da protease e, em menor intensidade, os inibidores da transcriptase reversa não nucleósidos. Esta interação pode originar concentrações subterapêuticas dos fármacos, conduzindo a uma diminuição da sua eficácia, ao aumento da carga viral, ao agravamento da infeção e ao risco de emergência de resistências à TAR^{10, 15,}

⁵⁷. O efavirenze é um antirretroviral de primeira escolha em caso de

coinfeção⁶⁴. E, uma estratégia alternativa passa pela substituição de R por rifabutina que, é um indutor mais fraco do citocromo P-450, podendo ser utilizado em combinação com um inibidor da protease⁵⁷. Contudo, a rifabutina apresenta uma limitação, que se prende com o facto de ser mais dispendioso, o que afeta a sua disponibilidade em países de baixos recursos económicos, onde a sua utilização seria especialmente necessária, devido à elevada prevalência da coinfeção¹⁰.

1.8.2. Síndrome inflamatório de reconstituição imune associada a tuberculose

A SIRI-TB consiste numa reação paradoxal de agravamento temporário dos sinais e sintomas de TB, que se verifica em doentes com coinfeção, após o início de TAR. É causada pela recuperação da resposta imunológica consequente, que apesar de benéfica, pode conduzir transitoriamente à degradação do estado clínico do doente, devido ao agravamento dos sintomas de TB. Esta condição resolve-se, espontaneamente, durante o curso da terapia antituberculosa e tende a ser mais grave quanto menor for a contagem de linfócitos T CD4⁺, à data do início de TAR. Não sendo exclusiva de TB, pode ocorrer associada a outros agentes patogénicos oportunistas^{10, 57}.

Numa primeira fase, é necessário descartar a possibilidade do quadro clínico apresentado se encontrar relacionado com o agravamento da TB, devido a falta de adesão terapêutica, resistência aos ATB, surgimento de outra infeção oportunista ou, ainda, a efeitos secundários da medicação^{10, 69}.

Perante a seriedade da coinfeção, ambos os tratamentos (ATB e TAR) devem ser mantidos. E, apesar de, na maioria dos doentes, a SIRI-TB ser

transitória, o seu agravamento deve ser controlado com agentes anti-inflamatórios, incluindo corticosteroides como a prednisolona^{7, 57}.

1.8.3. Prevenção de tuberculose em doentes com infeção por VIH

A infeção por VIH predispõe à reativação de TB latente, portanto, após o seu diagnóstico, dever-se-á iniciar um esquema profilático com o objetivo de impedir a progressão da doença^{60, 70}. A eficácia da terapêutica não é inferior em doentes com infeção por VIH, porém, a resistência do Mt aos ATB é um fator a ponderar, antes do início de qualquer tratamento. Uma vez que, se a dose instituída não for eficaz, o risco de seleção de estirpes de Mt resistentes à H ou à R, consoante o ATB utilizado, é significativo^{61, 70}.

1.8.4. Micobactérias não tuberculosas em doentes com SIDA

Dentro das micobacterioses, Mt é o agente mais frequentemente relacionado com doença humana. As MNTB têm vindo a ganhar relevância após a emergência global de infeção por VIH^{71, 72}.

O diagnóstico de doença por MNTB, também denominadas de atípicas ou oportunistas, exige prudência pois o seu isolamento pode significar colonização ou contaminação, uma vez que, sendo ubiqüitárias, encontram-se dispersas no meio ambiente. Por isso, a correlação entre os resultados microbiológicos e a clínica é muito importante, para o estabelecimento do diagnóstico de doença e consequente escolha do adequado esquema terapêutico^{71, 72}.

1.9. Epidemiologia

Segundo a OMS, no decorrer do ano 2013, estima-se que cerca de nove milhões de pessoas desenvolveram TB (126 casos/100.000 habitantes), dos quais 1,1 milhões (13%) encontravam-se coinfetados por VIH. Volvidos cerca de 70 anos, após a descoberta do primeiro ATB e, 22 anos após a OMS ter identificado a TB como uma emergência global, Mt é considerado a causa de morte de 1,5 milhões de doentes em todo o mundo, dos quais 0,4 milhões se encontravam também coinfetados por VIH. Embora apresente uma dispersão mundial, a sua distribuição não é homogênea. Mais de 80% do total de casos de TB registou-se em apenas 22 países e cerca de quatro em cada cinco mortes por TB, entre os doentes com infeção por VIH, ocorreram no continente africano^{3, 7, 49, 52}.

A proporção mundial de TB-MR, em 2013, foi de 3,5% entre os novos casos e de 20,5% entre os casos de retratamento, o que significa que, no decorrer desse ano, o número estimado de pessoas que desenvolveram TB-MR foi de cerca de 480.000, dos quais, em média 9%, são casos de TB-XR⁵².

No entanto, desde o início do século, estima-se que tenham sido salvas cerca de 37 milhões de vidas, graças a novos meios de diagnóstico, à instituição de esquemas terapêuticos adequados e à implementação da estratégia TOD. Medidas como estas têm contribuído para o declínio na incidência de TB (1,5% ao ano, desde o início do século)^{52, 73}.

Entre 1990 e 2013 (data das últimas estimativas da OMS), a taxa de mortalidade caiu 45% e a prevalência diminuiu 41%, ficando em cerca de 159

casos por 100.000 habitantes, ou seja, um total de aproximadamente 11 milhões de doentes com TB, em todo o mundo^{52, 73}.

Segundo a OMS, no ano de 2013, registou-se uma taxa de tratamento de 86% entre os novos casos de TB diagnosticados e 97.000 doentes iniciaram tratamento para TB-MR, o que representa um aumento de três vezes em comparação com os dados obtidos em 2009⁵².

O ano de 2004 ficou conhecido como aquele em que se deu o pico de incidência global, desde então, a incidência tem vindo sempre a diminuir. No entanto, observa-se o aumento do número absoluto de novos casos, devido à elevada taxa de crescimento da população mundial. A maioria dos casos de TB localiza-se nos continentes africano e asiático, mas, o leste europeu, assim como algumas zonas do mediterrâneo, também registam uma incidência significativa, esta desproporcionalidade geográfica está relacionada com o efeito devastador do VIH na predisposição de desenvolver TB^{3, 7, 73}.

É também espectável que, a partir da recomendação da OMS, para realização do rastreio de infeção por VIH a todos os novos casos de TB, os números da coinfeção tenham aumentado⁴⁹. Os dados globais disponíveis nem sempre representam a realidade porque, apesar de TB ser uma doença de notificação obrigatória, o cumprimento desse dever é muito variável, principalmente se tratando de países com escassos recursos económicos e serviços de saúde pouco organizados⁵⁶.

1.9.1. Situação epidemiológica portuguesa

De acordo com o último relatório do Programa Nacional para a Infeção VIH, SIDA e TB, da DGS, em 2013, foram notificados 2.393 casos de TB, dos quais

2.195 correspondiam a novos casos, obtendo-se assim uma taxa de incidência de 21,1/100.000 habitantes. No entanto, num comunicado feito a 10 de fevereiro de 2015, o Diretor-Geral da Saúde revelou dados provisórios de 2014, que indicam que Portugal terá, pela primeira vez, ultrapassado a barreira considerada de baixa incidência: menos de 20 novos casos de TB por cada 100.000 habitantes. Se estes dados se confirmarem, deixaremos de ser o único país do ocidente europeu a apresentar uma taxa de incidência intermédia. Para isso, tem contribuído o esforço de implementação de medidas de controlo, que fizeram com que o número de novos casos reduzisse para menos de metade dos notificados, no início do século XXI.

Portugal, no ano 2000, registava uma taxa média de 42,9/100.000 habitantes, com distritos de elevada incidência (mais de 50 casos por 100.000 habitantes), números que têm vindo a diminuir progressivamente até aos dias de hoje⁷⁴.

O último relatório do Programa Nacional para a Infecção VIH, SIDA e TB (dados definitivos de 2013), revelou uma maior prevalência de TB entre indivíduos do género masculino e entre os 35 e os 44 anos. Relativamente ao país de origem dos doentes notificados, a frequência relativa de estrangeiros tem aumentado, desde o ano 2000. No entanto, esta tendência não se deveu ao aumento absoluto do número de casos, mas graças à diminuição considerável da incidência entre a população portuguesa. Outra revelação interessante foi o peso da comorbilidade de maior risco, que continua a ser a infeção por VIH, ter diminuído, ao passo que, outras comorbilidades têm vindo a ganhar destaque, entre as mais preponderantes encontram-se a diabetes *mellitus*, as neoplasias, a doença pulmonar obstrutiva crónica e a patologia

inflamatória articular. Entre os fatores de risco sociais, os mais representados continuam a ser o consumo de álcool e drogas ilícitas⁷⁴.

Segundo os dados da DGS, verificou-se também a diminuição de TB-MR, entre 2000 e 2013, no entanto, o mesmo não acontece com os casos de TB-XR, em que não se consegue observar uma real tendência de diminuição. Outro dado preocupante foi a demora média entre o início dos sintomas e o diagnóstico de TB, que desde 2004 tem vindo a aumentar⁷⁴.

1.10. Medidas de controlo da tuberculose no Mundo

A inversão da tendência descendente da incidência global de TB, que ocorreu nos anos 80 do século XX, originou esforços conjuntos para o seu controlo, assumidos em 1991, numa resolução da Assembleia Mundial da Saúde, órgão de decisão da OMS, que propôs duas metas principais: uma taxa de deteção superior a 70% e uma taxa de cura superior a 85%. Em 1993, a OMS declara TB como emergência global, implementando a estratégia TOD, que se expandiu por todo mundo, com bons resultados. Entre 1995 e 2008, 43 milhões de pessoas foram tratadas, 36 milhões curaram-se e os casos fatais reduziram de 8% para 4%^{56, 75}.

Com a ambição de travar a expansão da coinfeção VIH-TB e a propagação de TB-MR, foram sendo estabelecidas novas metas ao longo dos anos, como a dos Objetivos de Desenvolvimento do Milénio para 2015, de reduzir a incidência de TB, revertendo a sua tendência em todas as regiões do mundo. E pela estratégia STOP-TB, de obter até ao fim de 2015 uma redução de 50% na

prevalência e mortalidade por TB, relativamente aos valores de 1990, assim como conseguir até 2050 eliminar a TB como problema de Saúde Pública, atingindo uma incidência global inferior a um caso por milhão de habitantes, ao ano⁵⁶.

Enquanto a meta de 85% de taxa de sucesso de tratamento foi atingida em 2007, apesar da grande discrepância entre diferentes países, o objetivo de reverter a curva de incidência de TB cumpriu-se em 2004^{7, 56}. Então se a TB é uma doença com cura e a infeção por VIH pode, na maioria dos casos, ser controlada por longos períodos com esquemas de TAR, seria expectável que as taxas de mortalidade fossem inferiores às atualmente registadas⁶⁰.

O aumento da taxa de deteção e tratamento não se refletiu na incidência como esperado. Os estudos apontavam para um ritmo de redução superior, caso se atingissem as metas de 70% na deteção e 85% na cura. A diminuição da incidência requer, portanto, ações adicionais que permitam reduzir a transmissão e o risco de progressão da TB latente⁵⁶.

As incidências de TB-MR e TB-XR sugerem que as medidas de cuidado padronizadas estão longe de ser aplicadas universalmente. O seu controlo requer o conhecimento da extensão do problema, algo que não tem sido possível. Onde os laboratórios são mais necessários não existem, estão em número insuficiente ou não se encontram convenientemente equipados⁷⁵.

As medidas de controlo passam por reconhecimento precoce dos casos suspeitos, rápida confirmação de Mt e seu TSA, menor período de tempo possível entre a suspeita, o diagnóstico e a instituição da terapêutica, isolamento dos doentes com TB-MR e promoção da proteção respiratória entre os profissionais de saúde e restantes doentes⁵⁵.

Políticas mais recentes da OMS, que visam a redução da mortalidade associada a esta coinfeção, fomentam a instituição precoce de TAR, como medida preventiva de TB; promovem o alargamento do rastreio de VIH a todos os doentes com diagnóstico ou suspeita de TB; e a convergência dos programas de controlo de TB e VIH, se possível centralizados no mesmo local, em cooperação com os serviços de saúde pré-existent⁶⁰.

2. Metodologia

2.1. Objetivos do estudo

A presente dissertação tem como principal objetivo caracterizar a TB em doentes internados num serviço de doenças infecciosas, incluindo aspetos epidemiológicos e demográficos da população escolhida, assim como determinar a proporção de casos de coinfeção por VIH. Pretende-se, também, determinar os níveis de resistência de Mt aos ATB utilizados no tratamento de TB, identificar possíveis fatores de risco associados à ocorrência de resistências, avaliar o impacto do diagnóstico molecular rápido de resistência à R, nos casos em que foi realizado, e avaliar o prognóstico dos doentes com TB de acordo com o tipo de resistências apresentado.

2.2. População em estudo

A população do estudo foi constituída por todos os doentes com diagnóstico de TB, internados no serviço de doenças infecciosas (SDI) do Hospital de Santa Maria (HSM), entre janeiro de 2000 e dezembro de 2009.

2.3. Materiais e Métodos

O presente trabalho consiste num estudo descritivo, transversal e retrospectivo que visa caracterizar, detalhadamente, o problema da TB, em doentes internados no SDI do HSM, num período de 10 anos, entre 2000 e 2009.

Concedidas as devidas autorizações (Anexo), da Direção do SDI, do Conselho de Administração do HSM, da Comissão de Ética para a Saúde do Centro Hospitalar Lisboa Norte e do Conselho Científico da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, procedeu-se, com base na listagem obtida neste serviço dos doentes internados com diagnóstico de TB, ao levantamento dos processos clínicos, que se encontram arquivados. Durante a consulta dos processos e a recolha de dados, necessária à concretização do estudo, que decorreu entre agosto e dezembro de 2010, tudo foi feito para garantir a indispensável confidencialidade dos dados.

A partir dos registos médicos foram recolhidos dados sociodemográficos e comportamentais, dados clínicos, laboratoriais, radiológicos e terapêuticos.

Durante a consulta sistemática dos registos médicos foi retirada de cada processo clínico, quando disponível, a seguinte informação:

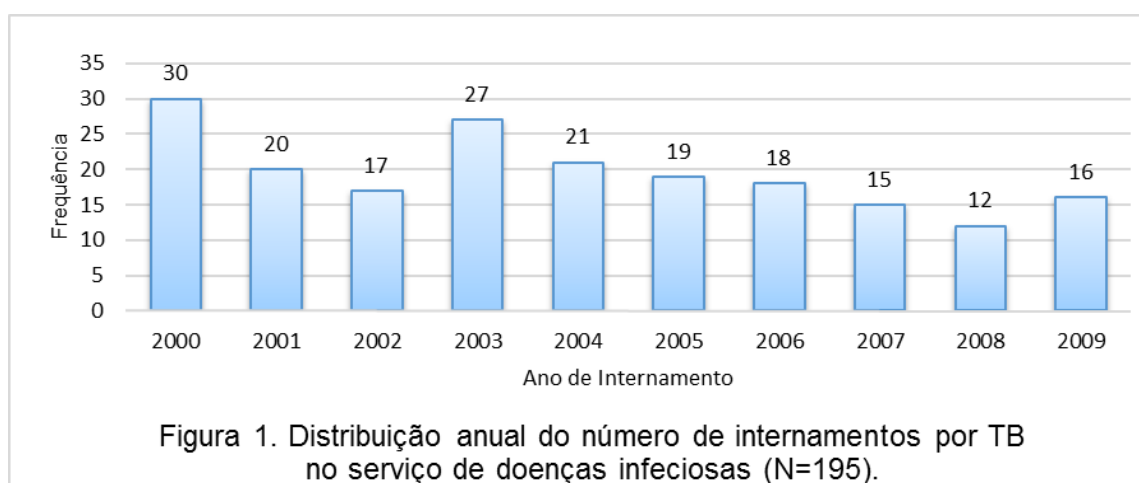
- Idade;
- Género;
- País de origem;
- Número de anos a residir em Portugal;
- Data, duração e resolução do internamento;
- Data do diagnóstico de TB;

- Forma de apresentação da TB;
- Resultados laboratoriais (exame micobacteriológico direto e cultural);
- TSA (diagnóstico de resistências);
- Classificação do doente em novo caso ou retratamento;
- Terapêutica instituída;
- Fármacos concomitantes;
- Coinfeção por VIH, incluindo duração da infeção, contagem de linfócitos T CD4⁺ e carga viral;
- Dependências (alcoolismo, tabagismo e toxicofilia);
- Historial de reclusão.

Após a recolha das informações anteriormente enunciadas, em caderno criado para o efeito (Apêndice), procedeu-se à criação de uma base de dados, com a aplicação do *software* estatístico *Microsoft Excel®*. O tratamento destes teve como base o cálculo de estatísticas descritivas, incluindo médias, medianas, frequências absolutas e relativas das variáveis em estudo. O mesmo *software* foi utilizado, ainda, para a elaboração dos gráficos necessários à exposição das características observadas durante o período considerado.

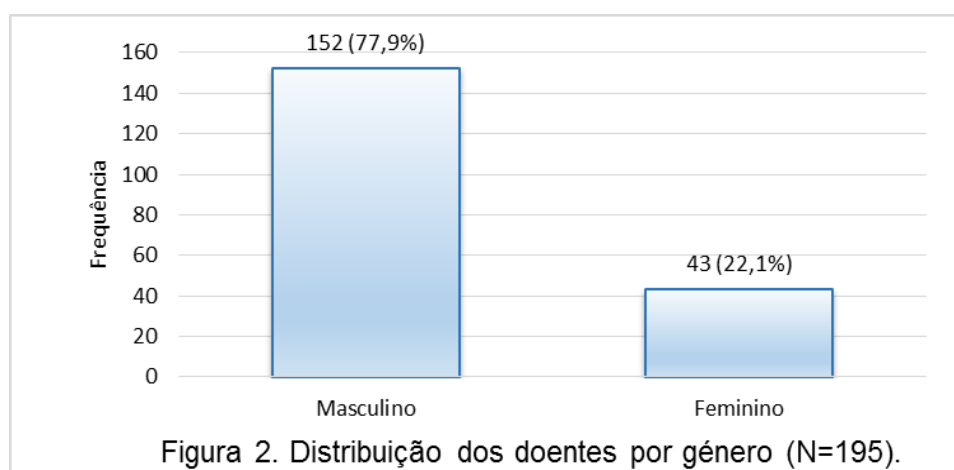
3. Resultados

No período de 10 anos, foram identificados 195 processos clínicos de doentes com TB (figura 1). O número de doentes internados, por ano, variou de 12 a 30 (mediana 19), verificando-se uma tendência decrescente ao longo dos anos.

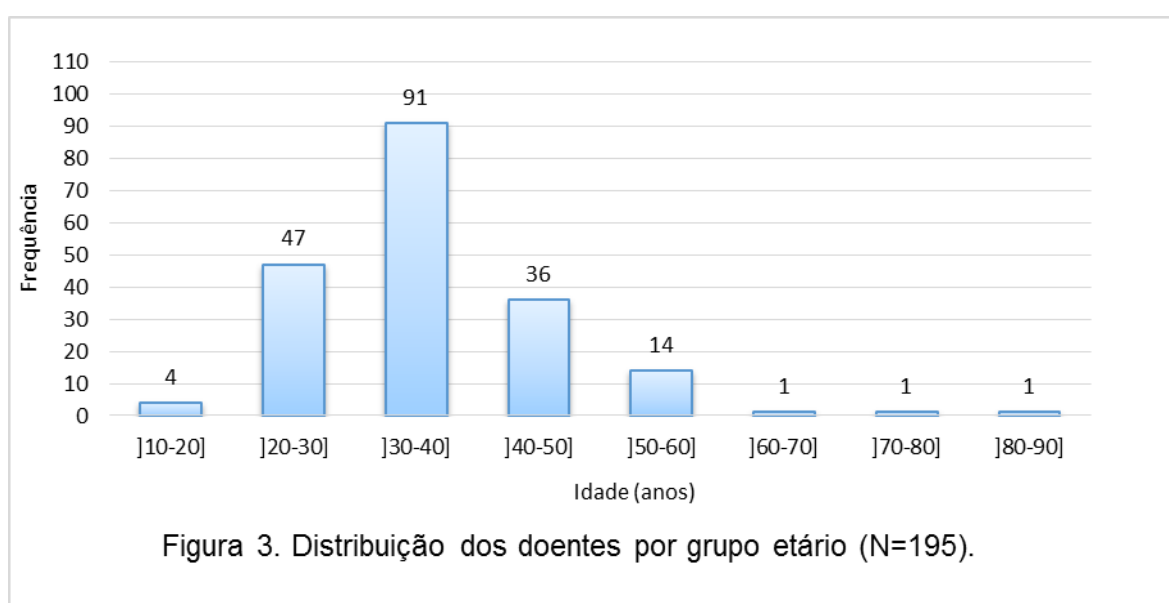


3.1. Distribuição por género, idade e país de origem

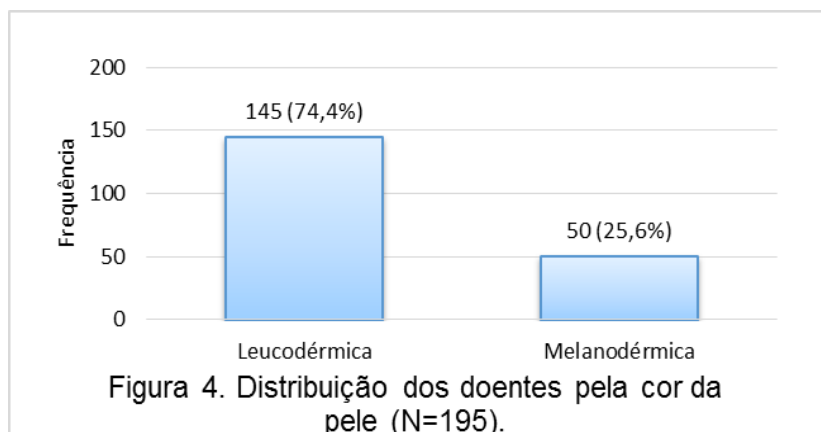
Dos 195 casos de TB, 43 (22,1%) eram do género feminino e 152 (77,9%) eram do género masculino, sendo a razão de aproximadamente 1:3,5 (F:M) (figura 2).



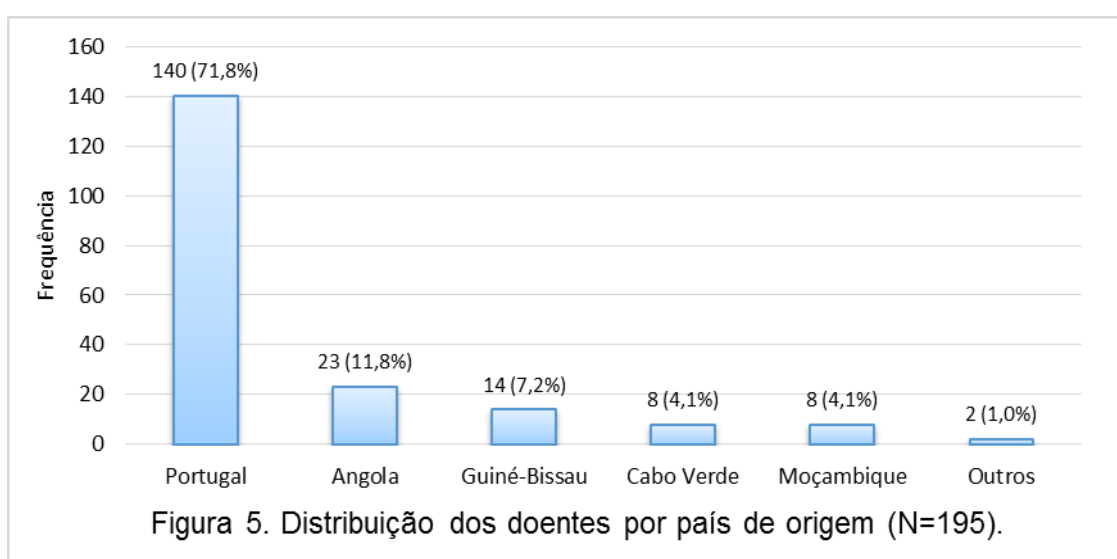
A idade mínima foi de 17 anos e a máxima 86 anos. A média situou-se nos 37 anos e a mediana nos 35 anos, realçando um desvio esquerdo da curva em relação à média (figura 3). Os doentes foram distribuídos por oito grupos de 10 anos cada. Cerca de 70% (n=138) dos internamentos por TB neste serviço corresponderam a doentes com idades compreendidas entre os 20 e os 40 anos.



Em relação à cor da pele (figura 4) e ao país de origem (figura 5), observou-se que cerca de três quartos eram leucodérmicos (74,4%; n=145) e 71,8% (n=140) eram portugueses.

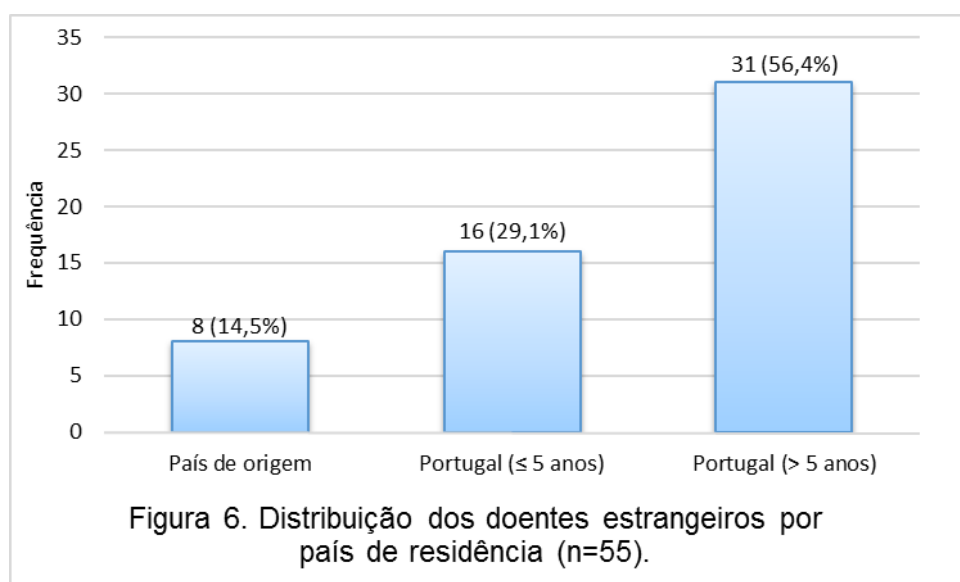


Os quatro países de origem dos doentes estrangeiros mais frequentes são africanos de língua oficial portuguesa, respetivamente, Angola (n=23), Guiné-Bissau (n=14), Cabo Verde (n=8) e Moçambique (n=8), por ordem decrescente de número de casos. Apenas se observaram dois internamentos de indivíduos de nacionalidade estrangeira não incluídos neste grupo: Brasil (n=1) e Paquistão (n=1).

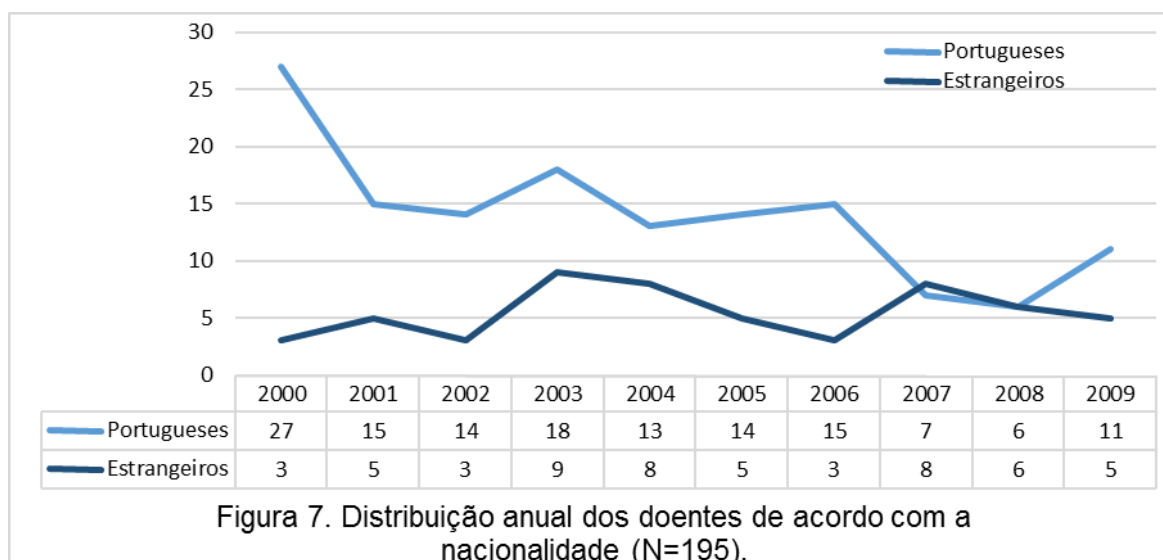


A maioria dos 55 doentes internados que não possuíam nacionalidade portuguesa residiam em Portugal; em apenas 14,5% dos casos (n=8) o país de residência era o país de origem. A maior parte dos doentes estrangeiros residia em Portugal há mais de cinco anos (figura 6).

De entre os doentes internados por TB, com outra nacionalidade, residentes em Portugal (n=47), o número de anos mínimo observado foi de dois anos e o máximo de 36 anos, a média de anos de residência foi de 12 anos e a mediana de 11 anos.



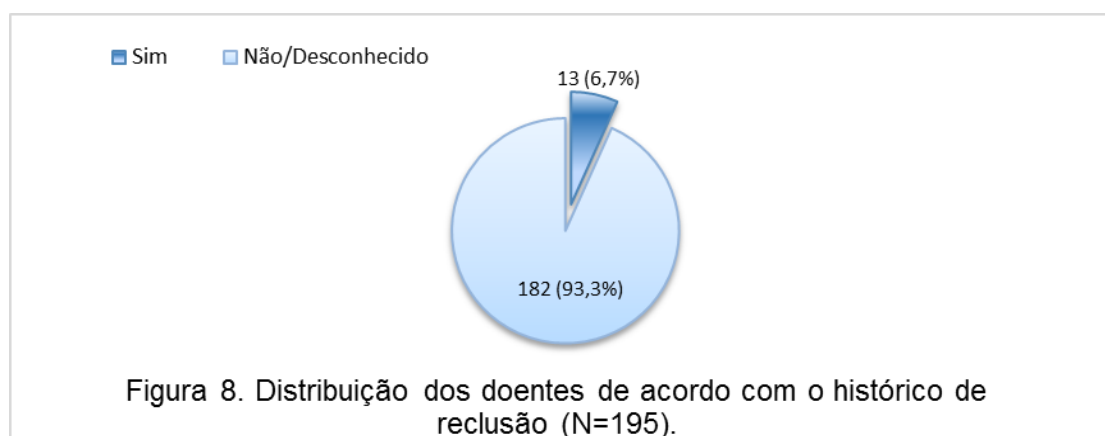
Ao longo dos 10 anos, a proporção de doentes estrangeiros, relativamente aos portugueses, não se manteve homogénea. Verificou-se um decréscimo de doentes de nacionalidade portuguesa internados, que chegou mesmo, durante o ano de 2007, a ser inferior ao número de doentes estrangeiros (figura 7).



3.2. Presença de fatores de risco

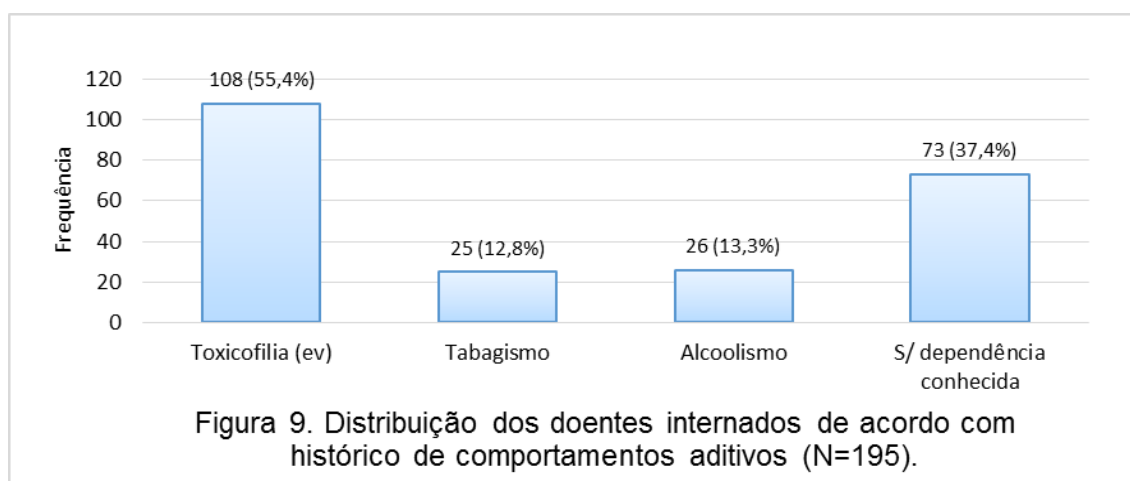
3.2.1. Histórico de reclusão

Cerca de 7% (n=13) dos doentes internados com o diagnóstico de TB apresentavam história anterior de reclusão num estabelecimento prisional português (figura 8).



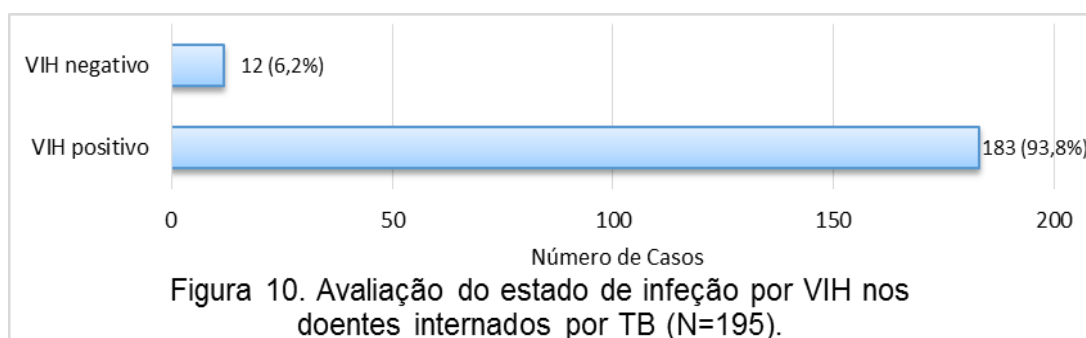
3.2.2. Comportamentos aditivos

Do total da amostra, apenas 73 doentes (37,4%) não referiam qualquer dependência. Os restantes 122 doentes (62,6% da população) referiam comportamentos aditivos, sendo a toxicofilia endovenosa a dependência mais frequentemente encontrada (n=108; 55,4%) (figura 9). Em alguns casos encontrou-se referência a mais de um tipo de dependência no mesmo doente.



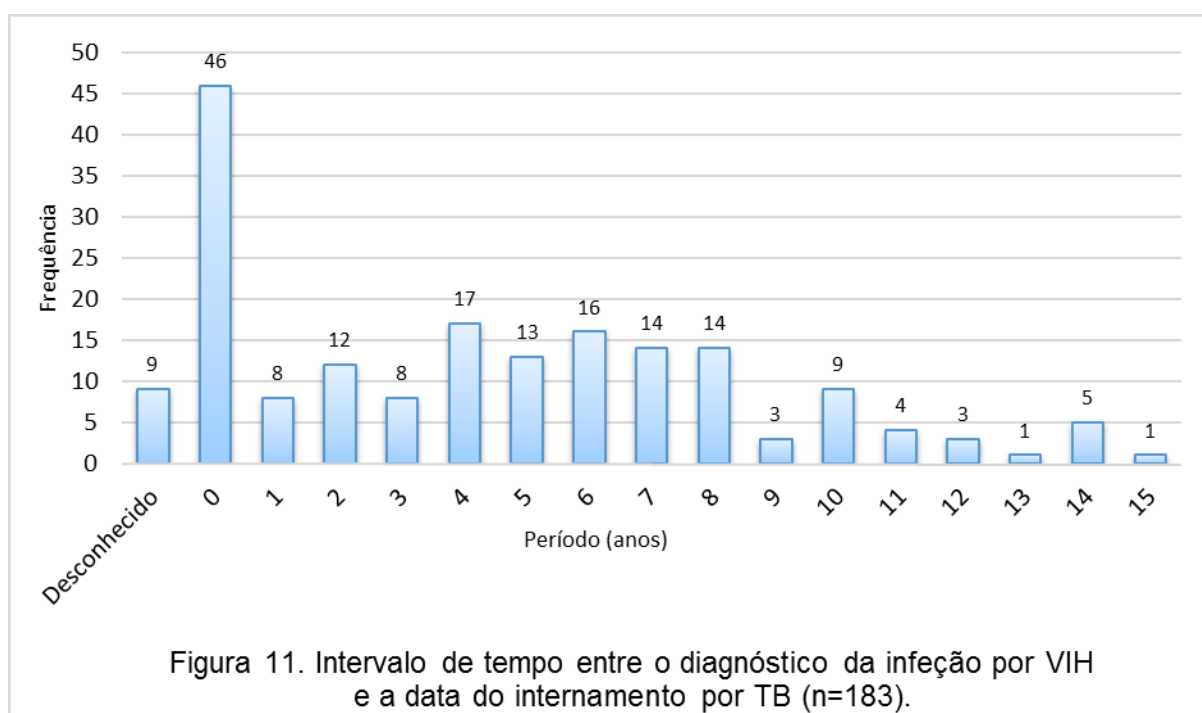
3.2.3. Coinfeção por VIH

A grande maioria da população estudada (93,8%; n=183) estava infetada por VIH (neste estudo, apenas um doente estava infetado por VIH-2).

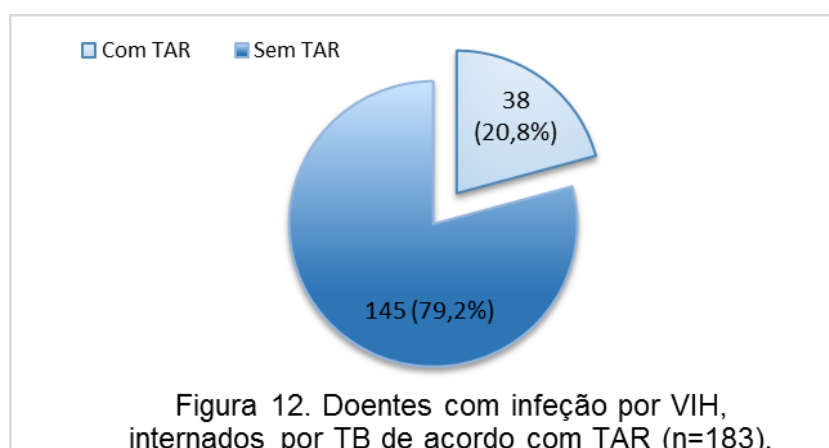


Para uma correta avaliação destes doentes foi necessário determinar o tempo de infecção por VIH (data do diagnóstico), a implementação de TAR, a contagem de linfócitos T CD4⁺ e a carga viral de VIH.

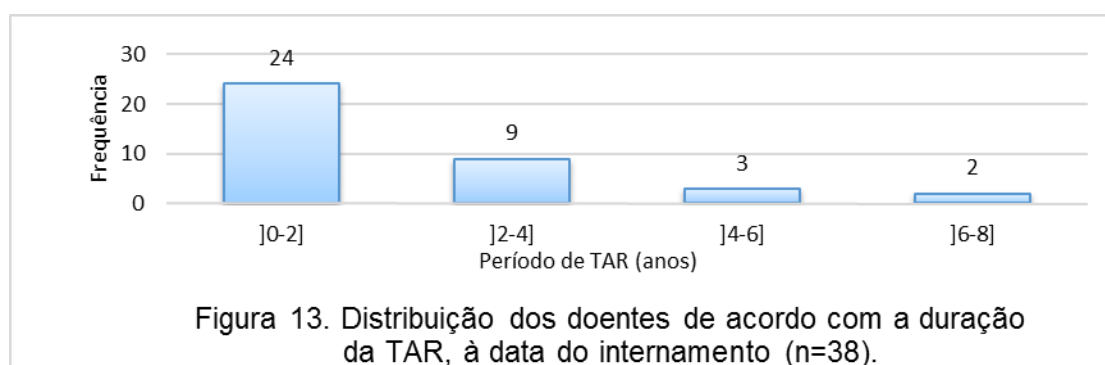
Cerca de um quarto dos doentes infetados por VIH (25,1%; n=46) tiveram conhecimento da infecção por VIH ou durante o internamento ou no decorrer desse mesmo ano (figura 11). Os restantes doentes sabiam estar infetados por VIH na altura do diagnóstico de TB e esse período variava entre um e 15 anos.



Apenas 38 doentes (20,8%) tinham acompanhamento médico e estavam sob TAR (figura 12). E, mesmo nesses doentes, mais de metade admitiu o cumprimento irregular da terapêutica, com interrupções (55,3%; n=21).

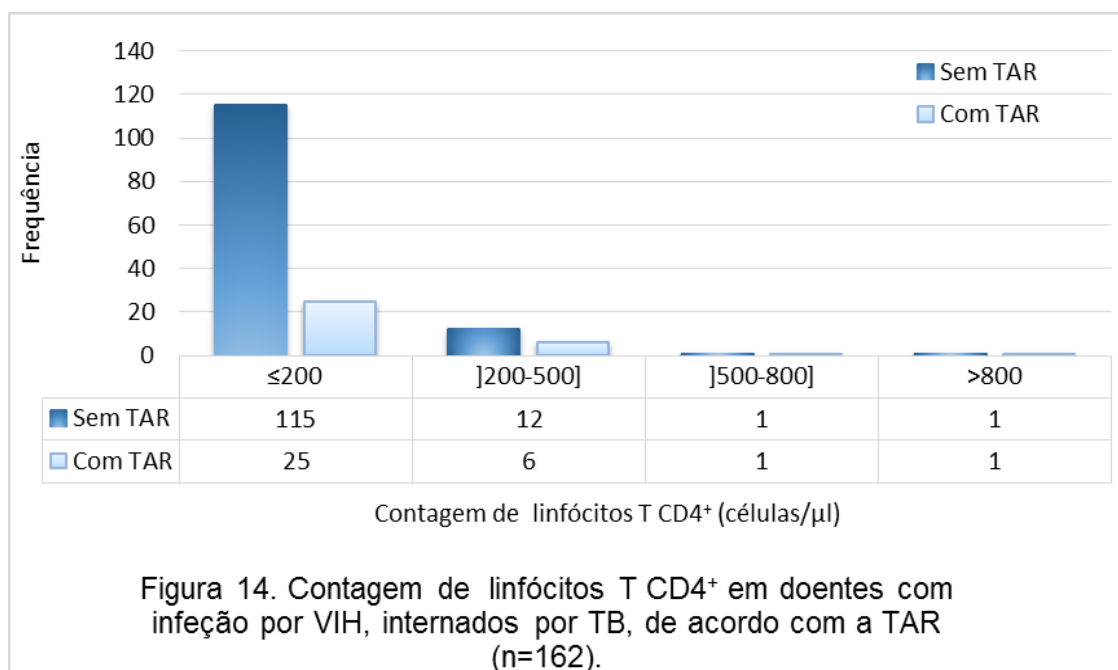


No entanto, mesmo nos 38 doentes sob TAR, a duração do tratamento era reduzida (figura 13); a maioria (63,2%; n=24) encontrava-se sob TAR há menos de dois anos.

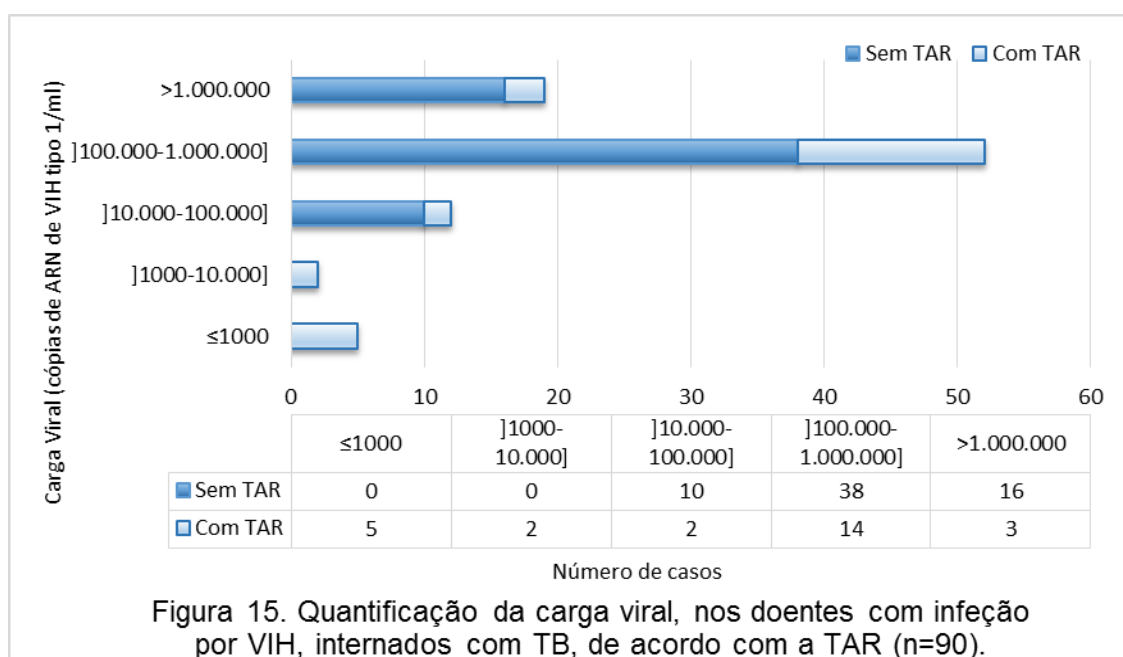


Dos 183 doentes com infecção por VIH, a contagem de linfócitos T CD4⁺ apenas estava disponível em 162. Nos restantes 33 processos clínicos não havia registo dessa informação. A figura 14 mostra a distribuição da contagem de linfócitos T CD4⁺, na data do diagnóstico de TB, relacionando-a com a administração de TAR. A grande maioria dos doentes (86,4%; n= 140), com e sem TAR, apresentava valores inferiores a 200 linfócitos T CD4⁺/μl. Neste

grupo (n=162), a média de linfócitos T CD4⁺ foi de 111 células/ μ l e a mediana de 59 células/ μ l.



Relativamente à quantificação da carga viral, dos 183 processos de doentes com infeção por VIH, só foi possível conhecer este parâmetro em 91 deles, através da leitura dos registos. Na figura 15 observa-se a distribuição da quantificação da carga viral de VIH tipo 1, de acordo com o uso de TAR. Um dos casos não está representado por se tratar da única infeção por VIH do tipo 2 (sem TAR a carga viral era de apenas 87 cópias do ARN de VIH tipo 2/ml).

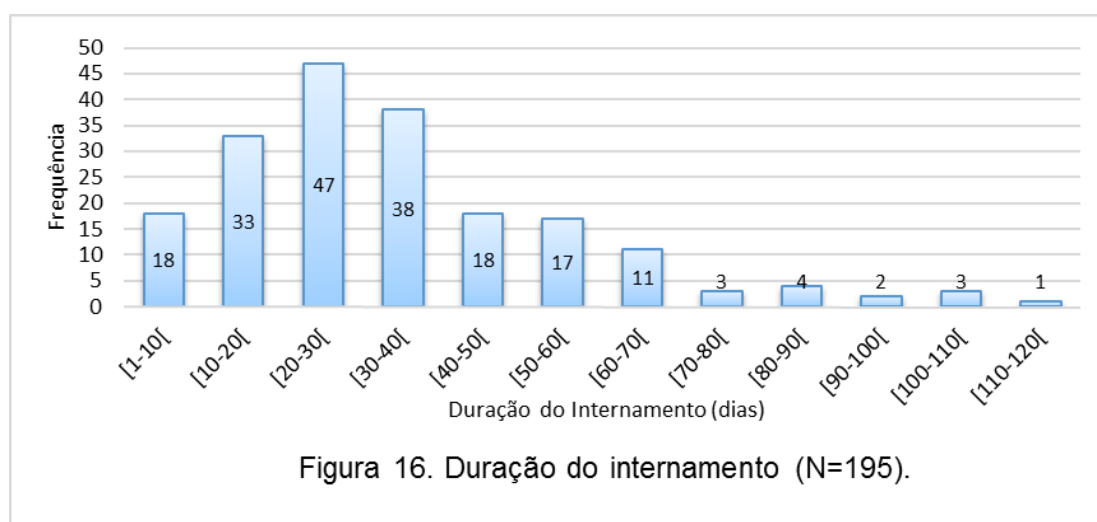


Os valores de carga viral mais baixos encontravam-se correlacionados com TAR. Não foi possível, através da consulta dos processos clínicos, ter acesso a dados conclusivos sobre a adesão à terapêutica.

3.3. Caracterização do internamento

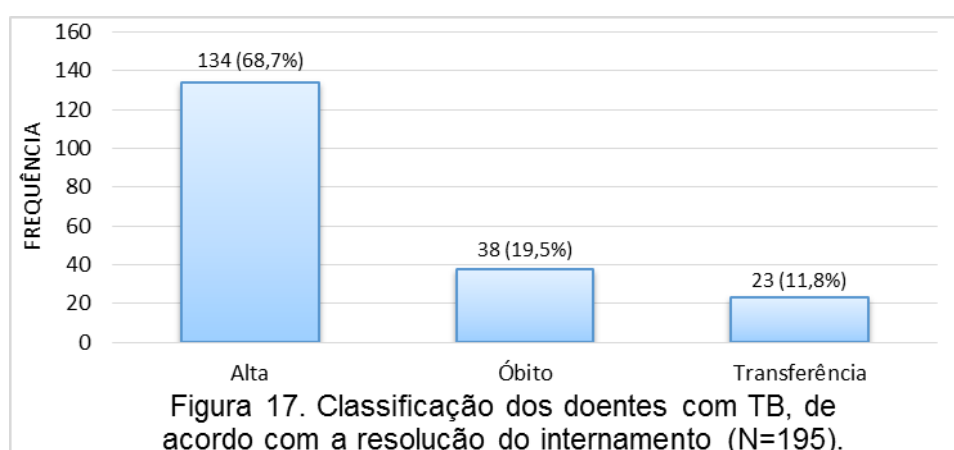
3.3.1. Duração do internamento

A figura 16 ilustra a duração do internamento dos doentes com TB (N=195), no SDI. O internamento mais curto durou um dia e o mais extenso prolongou-se por 117 dias. A média do tempo de internamento foi de 34 dias e a mediana de 29 dias.



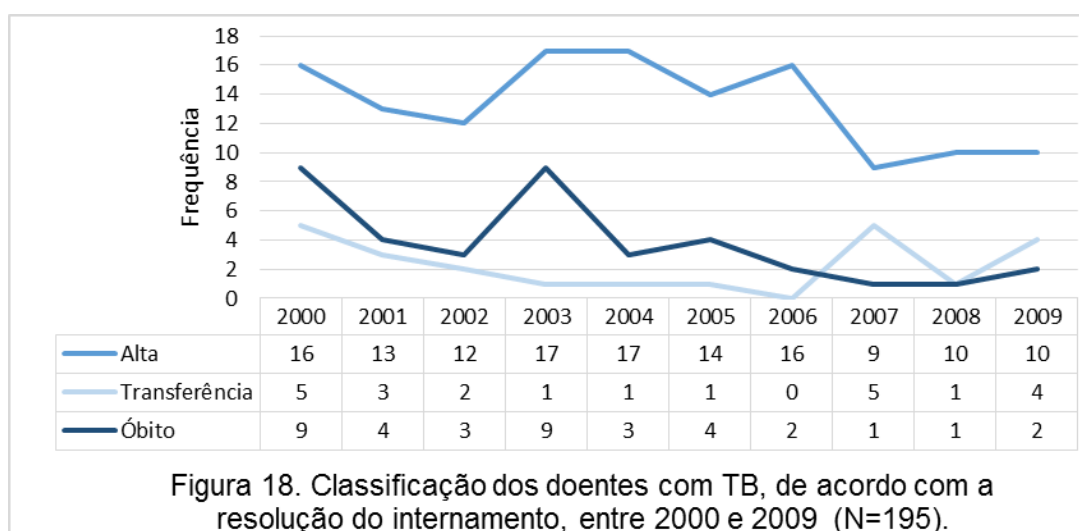
3.3.2. Resolução do internamento

A maioria dos doentes (68,7%; n=134) teve alta, melhorada. Cerca de um quinto dos internamentos terminaram em óbito (19,5%; n=38) e uma menor proporção de doentes (11,8%; n=23) foi transferida para outro serviço do HSM ou para outro hospital, desconhecendo-se o resultado final (figura 17).



Uma análise mais detalhada, revela que a taxa de mortalidade não foi homogênea ao longo dos 10 anos do estudo.

Da totalidade de internamentos que culminaram em óbito ($n=38$), quase metade (47,4%; $n=18$) ocorreu em apenas dois anos distintos, no decorrer do ano 2000 ($n=9$) e no decorrer do ano 2003 ($n=9$) (figura 18). Nos restante oito anos, o número de óbitos manteve-se estável e num nível inferior. Contudo, o ano 2000 e 2003 foram também aqueles em que se registaram um maior número de internamentos.



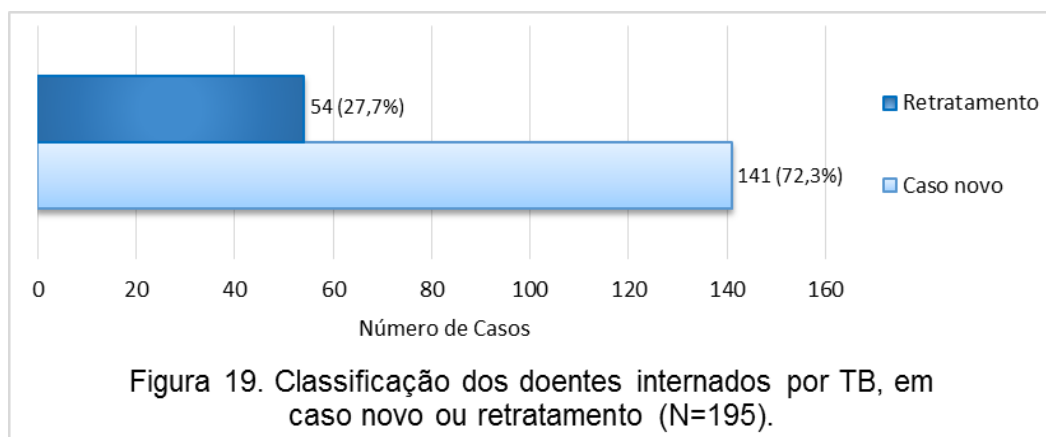
Relativamente aos casos que terminaram em óbito ($n=38$), deve-se ainda realçar, que estavam todos infetados por VIH, mas apenas oito (21,1%) se encontravam sob TAR, sendo que sete deles já se encontravam sob TAR à data do início do internamento e apenas um iniciou TAR após ter sido internado. A média de linfócitos T CD4⁺, nos casos em que havia essa informação ($n=26$), foi de 96 células/ μ l, mas a mediana de 55 células/ μ l. A forma de apresentação de TB mais comum foi a extrapulmonar ($n=36$; 94,7%).

E em 11 casos (28,9%) não chegou a ser iniciado qualquer esquema com ATB, pelo diagnóstico ter sido efectuado após o óbito.

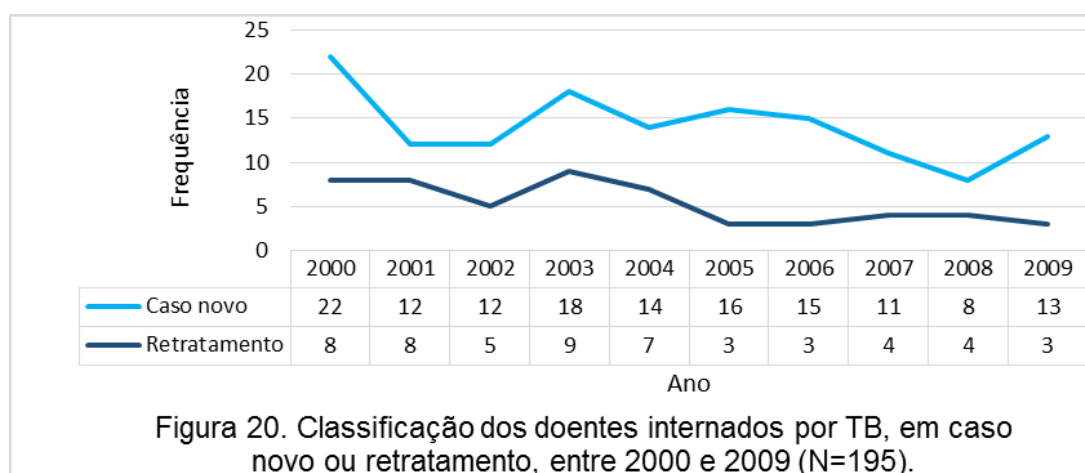
3.4. Classificação dos casos de tuberculose de acordo com a história terapêutica

Consideraram-se casos novos, todos os doentes com diagnóstico de TB sem história anterior de tratamento com ATB por tempo superior a um mês. Consideraram-se retratamentos, todos os doentes com diagnóstico de TB que já haviam realizado terapêutica ATB com uma duração superior a um mês.

Aproximadamente três quartos da população em estudo foram casos novos de TB (72,3%; n=141) e cerca de um quarto foram retratamentos (27,7%; n=54) (figura 19). Dos 54 casos de retratamento, 29 (53,7%) correspondiam a retratamento por recidiva após a cura e os restantes 25 (46,3%) trataram-se de retratamentos por outros motivos, como, por exemplo, falência terapêutica ou abandono do esquema.



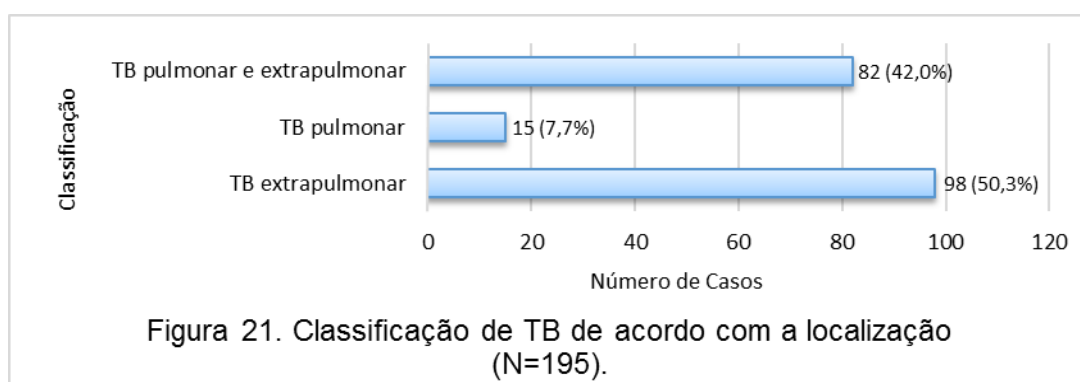
A figura 20 revela que, entre 2000 e 2009, o número de retratamentos manteve-se estável, embora com uma tendência descendente.

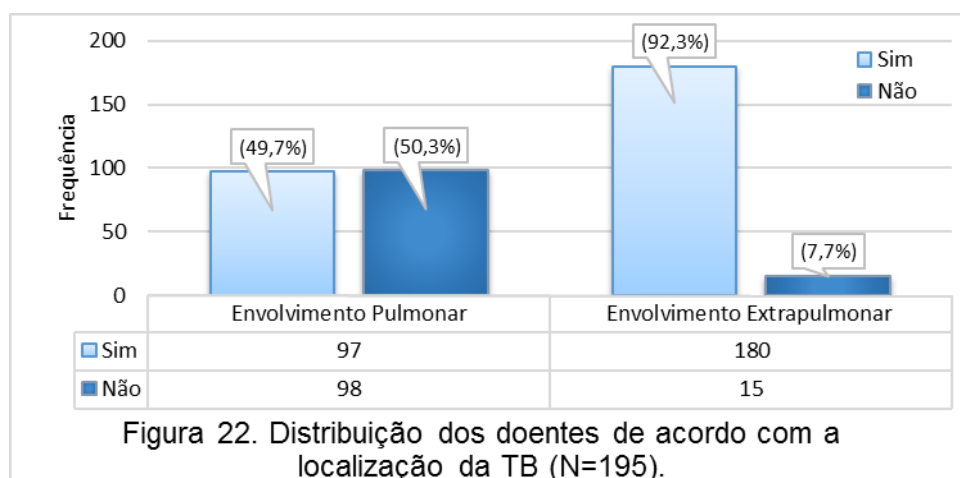


3.5. Caracterização clínica

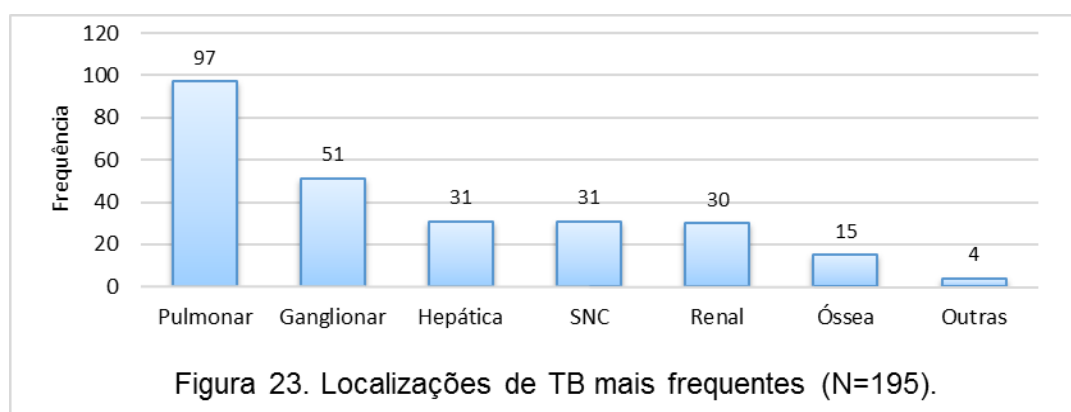
3.5.1. Formas de apresentação de tuberculose

No que respeita à localização da TB observou-se que 92,3% dos doentes apresentava TB extrapulmonar: 50,3% (n=98) apresentou apenas TB extrapulmonar e 42,0% (n=82) apresentou TB extrapulmonar com envolvimento pulmonar. Os doentes com TB exclusivamente pulmonar representavam 7,7% da população estudada (n=15) (figuras 21 e 22).





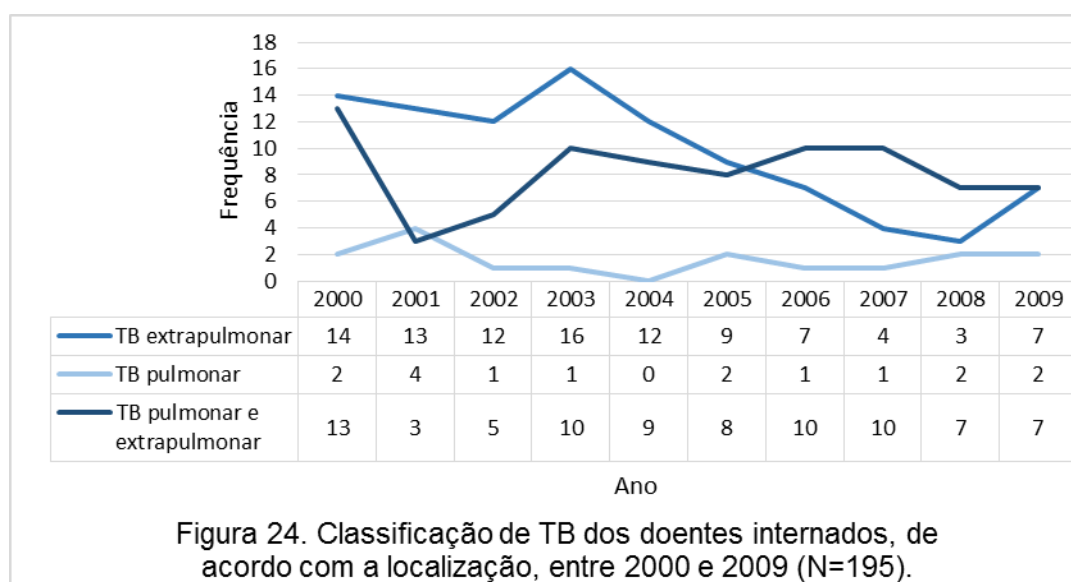
A figura 23 demonstra as localizações de TB mais frequentes na população em estudo. Nos casos de TB extrapulmonar o mesmo doente, por vezes, apresentou mais de um órgão afetado.



Após a TB pulmonar, a apresentação mais frequente foi a TB ganglionar (n=51), seguida da TB hepática (n=31), do SNC (n=31), renal (n=30) e óssea (n=15). As formas menos frequentes, identificadas por “outras” (figura 23), foram a TB laríngea (n=2) e a TB intestinal (n=2).

Outra informação, adquirida durante a elaboração do estudo, foi a existência de hemoculturas positivas, para Mt, em 66 doentes. Em 20 deles, o sangue foi mesmo o único produto onde Mt foi isolado. Todos estes casos pertenciam ao grupo de indivíduos com infeção por VIH (n=183) e apresentavam uma mediana de linfócitos T CD4⁺ de 44 células/ μ l.

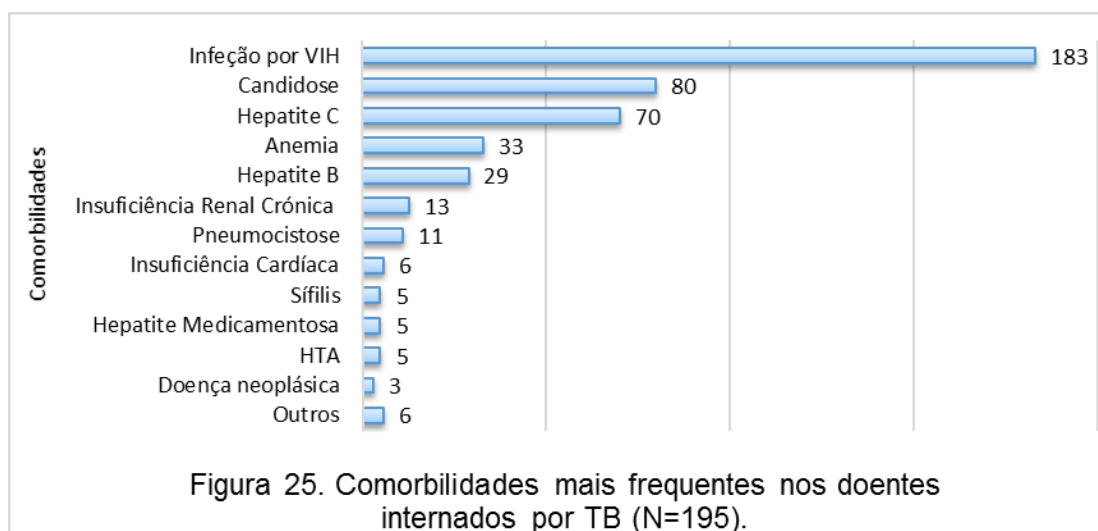
A figura 24 exibe a evolução do número de casos das diferentes formas de TB apresentadas pela população, ao longo dos 10 anos considerados.



3.5.2. Comorbilidades

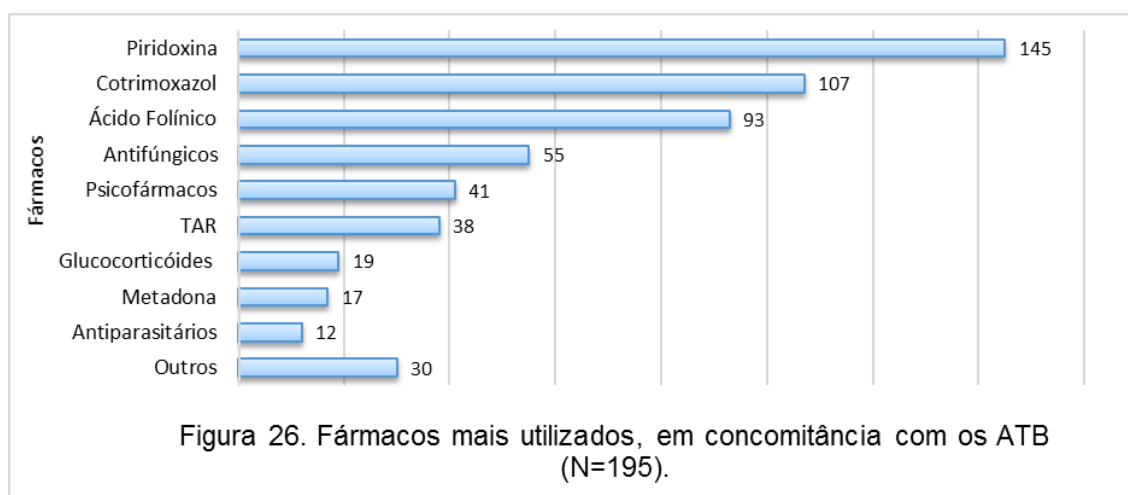
No que respeita às comorbilidades mais frequentemente referidas nos processos clínicos ou notas de alta dos doentes internados com TB, as mais comuns pertenciam ao foro infeccioso, como por exemplo a infeção por VIH, já caracterizada anteriormente, as hepatites virais e as infeções oportunistas associadas a SIDA. A figura 25 revela, por ordem decrescente de frequência, as comorbilidades manifestadas pela população estudada, de acordo com a

informação no processo clínico. As menos comuns, identificadas como “outros”, englobam asma (n=2), esquizofrenia (n=2), malária (n=1) e diabetes *mellitus* (n=1).



3.5.3. Fármacos concomitantes

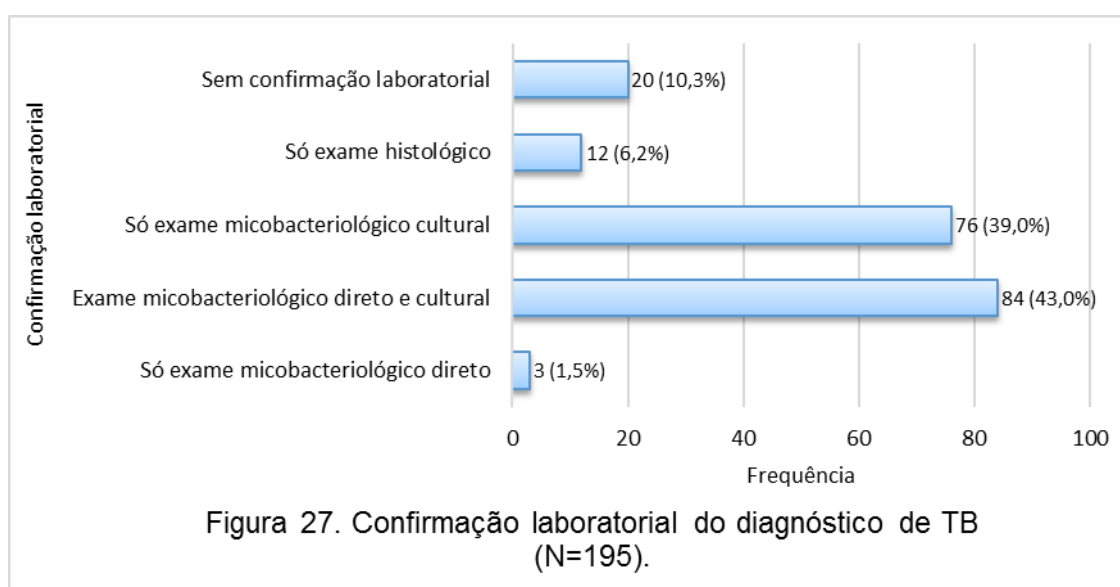
A figura 26 exhibe, em frequência absoluta, os fármacos mais utilizados no tratamento dos doentes desta população, à exceção dos ATB.



3.5.4. Confirmação laboratorial de tuberculose

A figura 27 elucida a forma como foi realizada a confirmação do diagnóstico de TB na população (N=195). A confirmação laboratorial inclui o exame micobacteriológico direto e cultural ou o exame histológico.

A grande maioria dos diagnósticos de TB foi confirmada por exame cultural (82,0%; n=160). Apenas três foram confirmados por exame direto e 12 por alterações típicas no exame histológico. Nos casos em que não foi possível a confirmação laboratorial (n=20), o diagnóstico de TB foi estabelecido através de imagiologia (n=5), com base no histórico de TB (n= 7) ou por suspeita clínica, com recurso a prova terapêutica (n=8).



3.5.5. Caracterização das resistências apresentadas

Dos 160 exames culturais positivos para Mt, através da leitura dos processos, só foi possível ter acesso ao resultado de 137 TSA's de primeira linha e quatro TSA's de segunda linha. Logo, a avaliação das resistências aos

ATB só poderá ser efetuada no grupo de 137 doentes com TSA disponível, o que corresponde a 70,3% da população em estudo (N=195).

A figura 28 exhibe a proporção dos diferentes tipos de resistência a ATB (monorresistência, polirresistência, multirresistência ou ausência de resistências), observando-se que a percentagem de TB-MR foi de 14,6%. Considerando-se monorresistência quando há resistência a apenas um ATB de primeira linha; polirresistência quando há resistência a mais de um ATB de primeira linha, mas não se trata de resistência simultânea à R e à H; e, TB-MR sempre que se verifica resistência simultânea à H e à R.

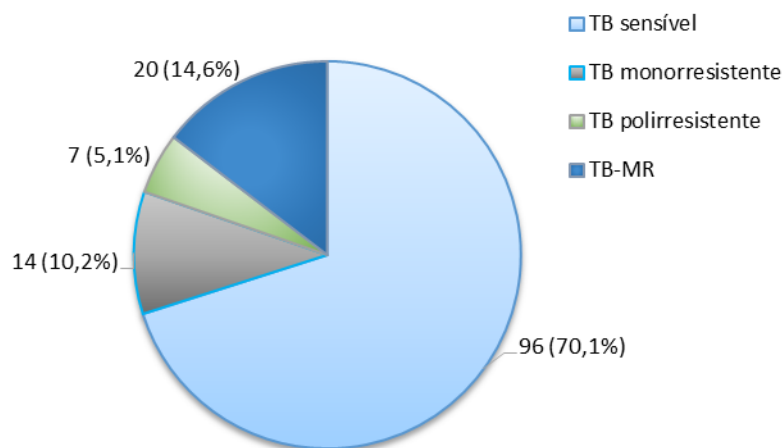


Figura 28. Resistência a ATB, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido (n=137).

No que respeita aos ATB de primeira linha, usados no combate à TB, as taxas de resistência apresentadas pela população estudada encontram-se expressas na figura 29. O ATB contra o qual se registaram menos resistências foi a Z (8,0%; n=11) e o que registou mais resistências foi a S (22,6%; n=31), seguida pela H (19,7%; n=27) e pela R (19,0%; n=26). De salientar que seis dos casos de resistência à R, não se fizeram acompanhar por resistência à H, não se verificando, portanto, TB-MR.

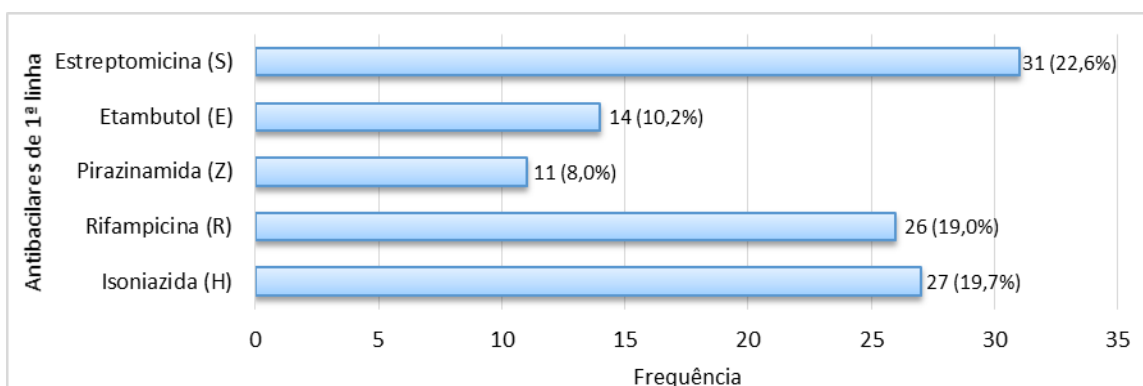


Figura 29. Resistência aos ATB de primeira linha, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido (n=137).

Com o intuito de dar a conhecer a evolução dos níveis de resistência aos ATB de primeira linha, organizaram-se os dados recolhidos por ano de internamento, ao longo da década estudada (figura 30). Verificou-se um decréscimo progressivo do número de casos de resistência aos ATB, entre os doentes internados no SDI.

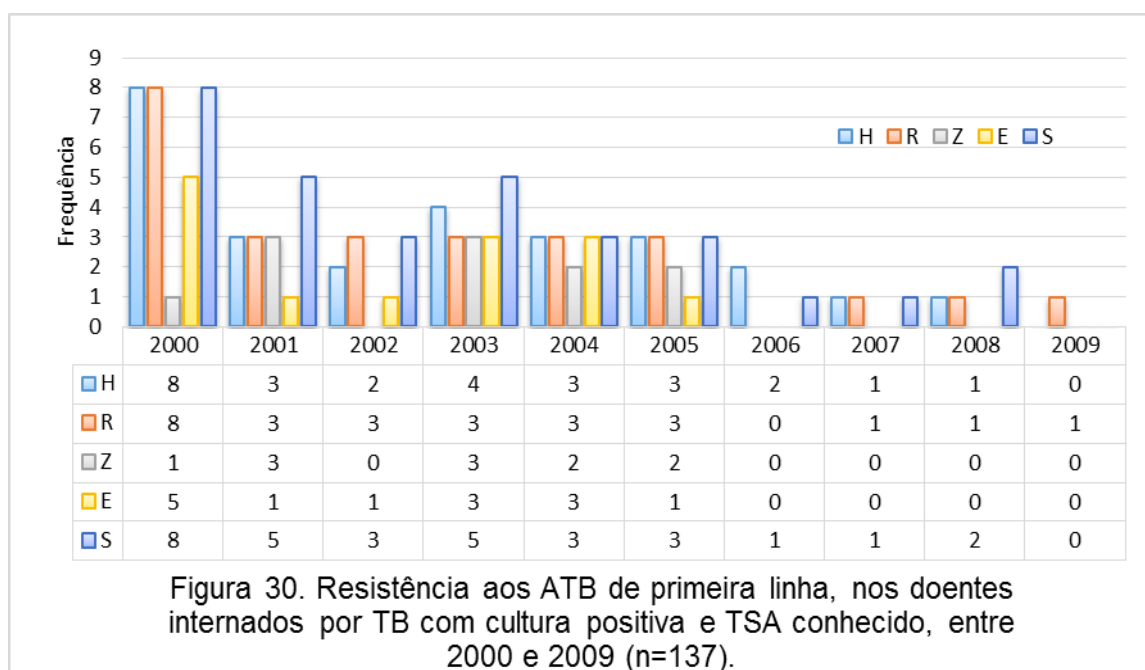
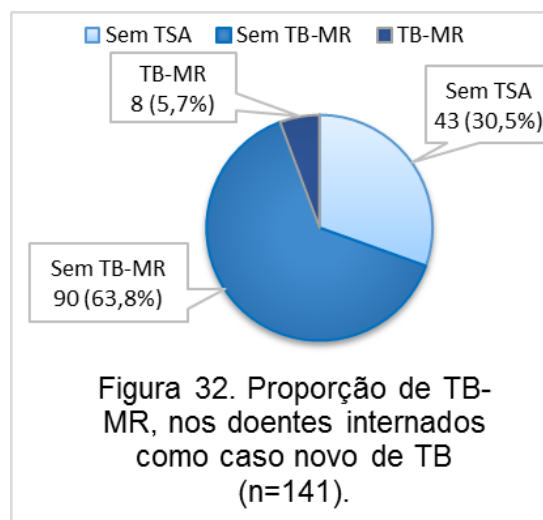
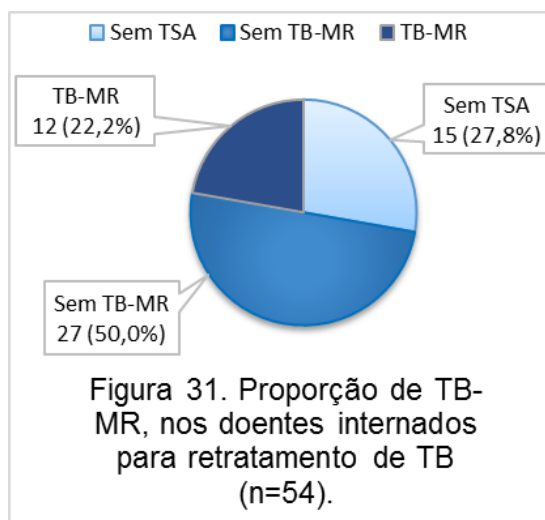


Figura 30. Resistência aos ATB de primeira linha, nos doentes internados por TB com cultura positiva e TSA conhecido, entre 2000 e 2009 (n=137).

As figuras 31 e 32 exibem a proporção de TB-MR entre os casos novos e os retratamentos.

A proporção de doentes com TB-MR entre os casos de retratamentos (22,2%; n=12) é superior à encontrada entre os casos novos (5,7%; n=8). No entanto, em cerca 30% dos casos, de ambos os grupos, não foi possível a realização do TSA.



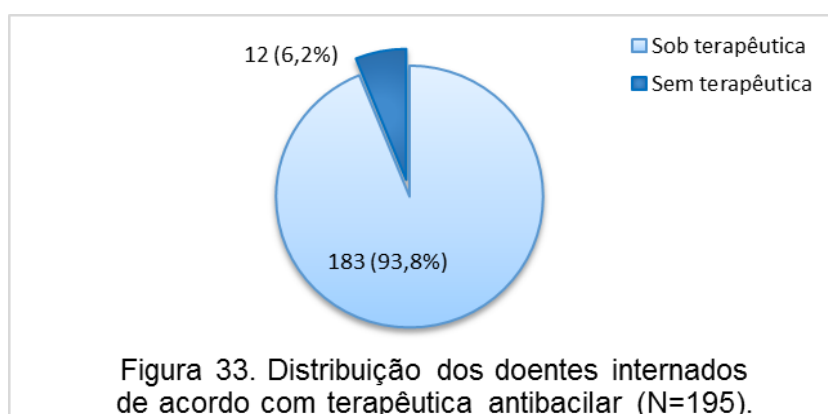
Dos 20 casos de TB-MR, dois correspondiam a TB-XR, confirmada por TSA de segunda linha. No entanto, como dos processos clínicos em arquivo, apenas quatro continham o resultado do TSA de segunda linha, não foi possível medir a proporção de TB-XR na população do estudo. O mesmo sucede com o teste rápido de diagnóstico molecular de resistências, que apenas é referido em dois processos.

No grupo minoritário de doentes sem infeção por VIH (n=12), que representa 6% da população do estudo, foi possível aceder a oito TSA's, destes, sete trataram-se de TB sensível e apenas um revelou TB-MR. Este

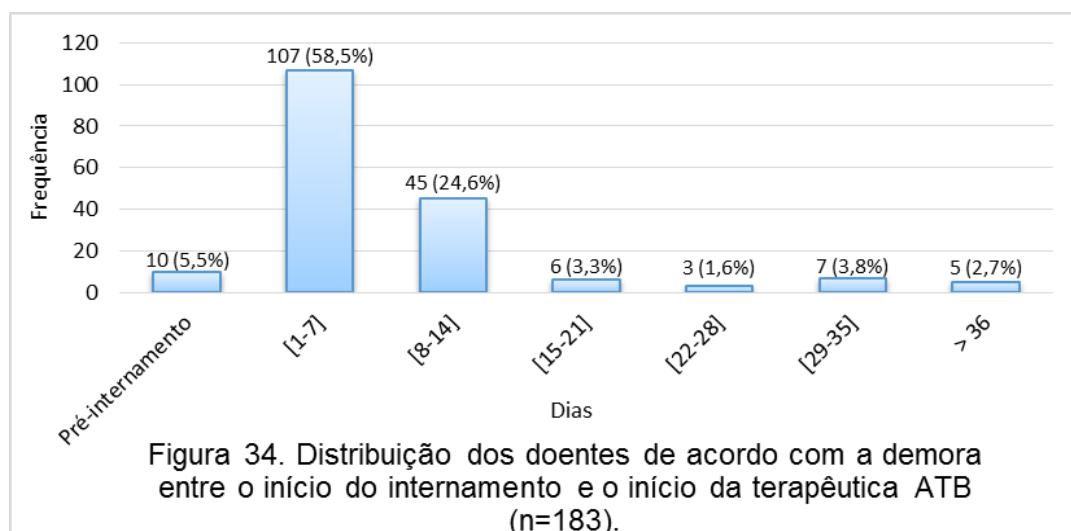
caso clínico foi um caso novo de TB-MR primária, de um indivíduo natural de Angola a viver em Portugal há 20 anos, com TB extrapulmonar, que permaneceu internado no SDI durante 47 dias.

3.5.6. Esquemas de tratamento antibacilar

Cerca de 6% da população estudada (n=12) não chegou a iniciar ATB durante o período de internamento (figura 33). Em 11 destes doentes, o principal motivo foi o diagnóstico de TB ter sido concluído apenas após o seu óbito e em um dos doentes o diagnóstico chegou após a transferência para outro hospital.



Na figura 34, encontra-se a distribuição do grupo que fazia terapêutica contra a TB (93,8%; n=183), de acordo com o intervalo entre a data de internamento e a data de instituição do tratamento.



Mais de metade dos doentes iniciou terapêutica na primeira semana de internamento (58,5%; n=107), dos quais uma parte (15,8%; n=29) iniciou logo no primeiro dia de internamento. Pode-se ainda observar que 10 doentes (5,5%) já se encontravam sob terapêutica ATB quando foram internados no SDI, ou seja, o diagnóstico de TB foi realizado antes do internamento.

4. Discussão

Os resultados apresentados correspondem ao total de internamentos por TB (N=195) no SDI, durante a primeira década do século XXI. Como se pode observar, houve uma redução do número de internamentos por TB, ao longo do tempo, o que está de acordo com a redução da incidência de TB, registada em Portugal, no mesmo período⁷⁶. Apesar de não ter que existir um paralelismo entre a incidência de TB no país e o número de casos no SDI, devido às especificidades dos doentes internados nesse serviço, se a incidência nacional de TB diminui é expectável que surjam menos casos graves com necessidade de internamento em serviços de doenças infecciosas.

Tal como esperado, a maioria dos casos de TB era do género masculino (77,9%), jovens (mediana de 35 anos de idade), leucodérmicos (74,4%) e portugueses (72%).

A proporção de imigrantes internados no SDI foi de 28,2% (n=55). No entanto, a definição de imigrante, segundo a OMS, refere-se a pessoas que nasceram noutro país. Todavia, neste estudo, a maioria vivia em Portugal há mais de cinco anos. É curioso notar que mais de metade dos imigrantes era de Angola, embora não seja a comunidade oriunda de países africanos de língua oficial portuguesa mais frequente em Portugal; este dado poderá ser apenas um viés da amostra, refletir uma maior incidência de TB nesta população ou mesmo de infeção por VIH.

A tendência que se observou, ao longo da década, foi de um aumento da proporção de imigrantes internados, que passou de 10,0%, no ano 2000, para 31,3%, no ano 2009. No entanto, este aumento não reflete um real incremento dos valores absolutos, que se mantiveram estáveis; deveu-se sim, à diminuição do número de internamentos por TB respeitante a indivíduos de nacionalidade portuguesa. Esta diminuição pode refletir um melhor acompanhamento a nível nacional dos casos de TB, que tem impedido a ocorrência de situações graves que necessitem de internamento. Mas também reflete a realidade portuguesa, em que se observa um aumento da frequência relativa de TB entre indivíduos de nacionalidade estrangeira, não devido ao verdadeiro aumento em número de casos, mas devido à diminuição da incidência entre cidadãos portugueses⁷⁴.

Da análise realizada à população estudada concluiu-se que, quase 7% dos doentes internados possuíam histórico de reclusão, o que representa um fator de risco conhecido, pela mais elevada incidência de TB nesta população; segundo a DGS, em 2013, registaram-se 62 casos de TB num total de 14.284 reclusos, o que correspondeu a uma incidência de 434/100.000 reclusos, cerca de 20 vezes superior à da população portuguesa⁷⁴.

A adesão a comportamentos aditivos foi também um dos fatores de risco avaliados. Cerca de 62,6% da população estudada apresentou dependências como toxicofilia endovenosa (n=108), alcoolismo (n=26) e/ou tabagismo (n=25). A toxicofilia endovenosa, que atingiu mais de metade da população do estudo, para além de variadíssimos problemas associados, está reconhecidamente relacionada a menor adesão à terapêutica, incluindo a TAR, o que poderá ter facilitado o aparecimento de TB em determinados indivíduos. No entanto, é

necessário ressaltar que estes dados poderão estar subestimados, atendendo a que foram recolhidos através da consulta dos processos clínicos.

Nos doentes internados no SDI, encontramos a TB associada a diversas coinfeções, sendo a mais frequente a infeção por VIH. A imunodepressão marcada, comum nestes doentes (mediana de linfócitos T CD4⁺ nesta população foi de 59 células/ μ l), leva a que a TB se possa manifestar de forma atípica, conduzindo ao internamento para esclarecimento do diagnóstico etiológico. De facto, a grande maioria dos internamentos deveram-se a TB extrapulmonar (92,3%), o que está de acordo com a imunodepressão marcada na maioria dos doentes.

O presente estudo tem, portanto, como intenção caracterizar a complexidade da TB num serviço de doenças infecciosas e é, neste contexto, que nos deparamos com uma taxa de coinfeção por VIH de cerca de 93,8% (183/195). Esta elevada proporção de casos foi muito superior à taxa de coinfeção TB-VIH registada em Portugal, que em 2009 foi de 15% (391 casos), ou em outras casuísticas, como a publicada por um estudo numa unidade de TB de um hospital em Lisboa, que sensivelmente no mesmo período, obteve taxas de coinfeção por VIH de 38,7% entre 1999 e 2004 e de 29,6% entre 2005 e 2009^{76, 77}.

Outro dado importante foi o de 25,1% (n=46) dos doentes apenas terem tido conhecimento da infeção por VIH durante o internamento ou nesse mesmo ano, sendo a TB, nestes casos, muito provavelmente, a primeira doença definidora de SIDA. Estes dados estão de acordo com os da DGS, que indicam ser a TB a principal doença definidora de SIDA, em Portugal⁶³.

Relativamente ao grupo de doentes com coinfeção por VIH, chegou-se à conclusão que apenas 38 (20,8%) se encontravam sob TAR e, mesmo estes com irregularidades, em mais de metade dos casos, apesar de alguns já conhecerem a sua infeção por VIH há vários anos. Diversos motivos podem ter estado na génese deste problema, como o abandono do tratamento, a não comparência às consultas de acompanhamento e o facto de, como vimos anteriormente, mais de metade da população deste estudo apresentar historial de comportamentos aditivos, conhecidos como causa de inúmeros problemas sociais, económicos e até mesmo jurídicos. Estes resultados parecem apontar para a necessidade de encontrar estratégias para melhorar a adesão.

A apresentação clínica da TB em doentes infetados por VIH, que constituem 93,8% da população deste estudo, depende, fundamentalmente, do estado imunitário do doente. Com base na mediana da contagem de linfócitos T CD4⁺ obtida, que foi de 59 células/ μ l, conclui-se que estes doentes apresentavam grave imunodepressão. Os dados vêm corroborar a complexidade dos casos de TB associada à infeção por VIH e a necessidade de internamento. De realçar, ainda, que os resultados obtidos eram previsíveis, tendo em conta o reduzido número de doentes que se encontrava sob TAR.

Caracterizando os aspetos relativos ao internamento, determinou-se que a mediana da duração do internamento foi de 29 dias e que a média de 34 dias foi ligeiramente superior à demora média de internamento por TB associada à infeção por VIH, em Portugal, que em 2009 foi de 28,59 dias⁷⁴. A maioria dos casos, 134 (68,7%), resultou em alta clínica dos doentes, sem que seja possível, com base nos processos clínicos, conhecer o resultado do tratamento. No entanto, quase um quinto dos internamentos por TB no SDI,

que ocorreram entre 2000 e 2009, resultaram em óbito (19,5%; n=38). Esta percentagem é bastante elevada, justificando-se pelo facto de ser representada, na totalidade, por doentes com infeção por VIH, com uma mediana de linfócitos T CD4⁺ de 55 células/ μ l e que, na sua maioria, apresentavam TB extrapulmonar (94,7%), reforçando, desta forma, a gravidade observada nos casos de internamento registados neste serviço. Analisando, mais profundamente, o número de óbitos pode-se notar que a taxa de mortalidade obtida não reflete todos os anos do estudo. Os anos de 2000 e 2003 foram os que registaram maior número de óbitos e a partir 2004 este número diminuiu gradualmente.

Verificou-se, ainda, que 72,3% dos doentes internados por TB no SDI corresponderam a novos casos e 27,7% a retratamentos, dos quais, mais de metade foram recidivas. Esta proporção de retratamentos na população em estudo foi muito elevada comparando com a observada em Portugal relativamente à totalidade dos casos notificados. Por exemplo, em 2013 a proporção de retratamentos foi de 8,3% dos casos notificados⁷⁴. Esta situação deve-se ao facto destes doentes necessitarem de um maior acompanhamento, que acautele eventuais falhas terapêuticas ou o abandono da medicação.

A população do estudo, que é composta, maioritariamente, por indivíduos coinfectados por VIH com um sistema imunitário muito deficiente, apresentou, na sua maioria, TB extrapulmonar (92,3%; n=180). Apenas 7,7% dos doentes manifestaram, exclusivamente, TB pulmonar. Contudo a localização específica mais frequente continuou a ser o pulmão (49,7%) só que em contexto de TB disseminada, como seria de esperar, atendendo ao facto de a população em estudo ser maioritariamente imunodeprimida, onde, geralmente, a resposta

imunológica é prejudicada, favorecendo a disseminação sistémica de Mt e a ocorrência de TB extrapulmonar, associada ao aumento da mortalidade. Neste contexto, obtiveram-se hemoculturas positivas para pesquisa de Mt, em 66 dos 183 doentes com infeção por VIH, sendo que, em 22 deles, o sangue foi o único produto biológico onde se conseguiu isolar o Mt e confirmar o diagnóstico de TB.

A caracterização da localização da TB, veio corroborar que sempre que a imunidade se altera, os achados característicos resultantes da resposta de contenção de Mt deixam de se manifestar, conduzindo ao atraso do diagnóstico tanto imagiológico, como microbiológico. Segundo a DGS, no relatório elaborado para o dia Mundial da TB, em março de 2011⁷⁶, que contém os dados definitivos de 2009 e provisórios de 2010, apenas 47% dos doentes com coinfeção por TB/VIH apresentavam lesões extrapulmonares. A diferença, entre esta proporção e a verificada neste estudo, deve-se ao facto de a população do estudo ser respeitante a doentes que necessitaram de internamento e, portanto, casos de maior complexidade.

O facto de 49,7% (n=97) dos doentes terem apresentado envolvimento pulmonar, levanta outro sério problema, a possibilidade de transmissão da doença, nos casos em que o diagnóstico foi mais demorado. Esta situação é particularmente grave tendo em conta que se trata de um serviço de doenças infecciosas, onde parte significativa dos doentes internados se encontram infetados por VIH e como tal possuem uma maior probabilidade de desenvolver TB.

Como se pode averiguar, 10 dos doentes submetidos a terapêutica ATB, já se encontravam sob tratamento à data de entrada no serviço e outros 107

iniciaram um esquema ATB antes de se completar a primeira semana de internamento. De notar também, que os casos em que o diagnóstico foi mais demorado condizem com situações de TB extrapulmonar em que existia fraca suspeita clínica de TB no início do internamento e casos com o exame direto da expectoração negativo para BAAR, logo, com um reduzido risco de contágio. Observaram-se, ainda, 12 doentes em que não foi instituído qualquer esquema de tratamento de TB durante o internamento, sendo o motivo principal para esta ocorrência o atraso do diagnóstico que só foi realizado após o óbito.

O prolongamento do tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento é um problema não só para os doentes que com estes partilham o internamento, mas também para os profissionais de saúde que correm o risco de serem infetados por Mt e, mais tarde, desenvolverem TB que, em algumas situações, pode mesmo ser causada por estirpes de Mt multirresistentes.

Outras comorbilidades de etiologia infecciosa foram a hepatite C (35,9%), a hepatite B (14,9%) e a sífilis (2,6%). De salientar o facto que, relativamente às hepatites virais, com os dados disponíveis, não foi possível averiguar qual a fase da infeção em que se encontravam.

Foram, ainda, observadas diversas patologias resultantes da imunossupressão provocada por VIH, como por exemplo, a candidose oral (41,0%) e a pneumocistose (5,6%). Por se tratar de um serviço de doenças infecciosas, outras comorbilidades, que cada vez mais se encontram ligadas ao aumento do risco de progressão para TB, não foram tão retratadas: insuficiência renal crónica (6,7%), doença neoplásica (1,5%) ou diabetes (0,5%).

Os fármacos mais frequentemente administrados nesta população, para além dos ATB (93,8%), foram a piridoxina⁷⁸ (74,4%) para contrariar a diminuição plasmática desta vitamina consequência do tratamento com H; o cotrimoxazol⁶⁰ (54,8%), antibiótico usado como tratamento mas também na profilaxia de infeções oportunistas como a pneumocistose, essencialmente em doentes com contagens muito baixas de linfócitos T CD4⁺; antifúngicos (28,2%); antiparasitários (6,2%); TAR (19,5%); glucocorticoides (9,7%) para o controlo do quadro inflamatório e prevenção da SIRS-TB⁵⁷; psicofármacos (21,0%) usados a maioria das vezes no tratamento de dependências e no alívio dos sintomas de abstinência do álcool e de drogas; metadona (8,7%) em toxicodependentes que se encontravam sob tratamento de substituição opiácea; entre outros.

Abordando o diagnóstico de TB na população do presente estudo, conclui-se que, em 10,3% dos casos (n=20) não existiu confirmação laboratorial e, em 82,0% dos doentes (n=160), obteve-se exame cultural positivo que permitiu a realização do TSA. Contudo, através da consulta dos processos clínicos em arquivo, só estavam disponíveis resultados de 137 TSA's, todos de primeira linha, à exceção de quatro casos, em que também testaram ATB de segunda linha.

Os TSA's de segunda linha, por serem efetuados fora do hospital, muito provavelmente, à data de saída dos resultados não foram incluídos no processo clínico, que já se encontraria arquivado, uma vez que os doentes já não se encontravam internados, constituindo assim uma limitação deste estudo.

O mesmo problema ocorreu com os resultados do teste rápido de diagnóstico molecular de resistência. Daí a sua falta de inclusão neste estudo, impedindo a concretização de um dos objetivos iniciais, que era a avaliação do impacto do diagnóstico molecular rápido de resistência à R, nos casos em que tinha sido realizado. Contudo, e apesar de diversos estudos revelarem que, na maioria dos casos, a monorresistência à R não é isolada, sendo considerada um bom marcador de TB-MR, no presente estudo, ocorreram seis casos de resistência à R não associados a resistência simultânea à H.

Caracterizando as resistências de Mt aos ATB, observadas ao longo dos 10 anos do estudo constatou-se que, apesar de 70,1% do total de casos testados corresponder a TB sensível a todos os ATB de primeira linha, obteve-se elevada percentagem de TB-MR de 14,5% (n=20). Esta proporção é bastante superior à que se observa a nível nacional, que em 2000 (primeiro ano incluído no estudo) foi de 3,1% e em 2009 (último ano incluído no estudo) foi de 1,5%⁷⁶. Também nos doentes do SDI, o número de casos de TB-MR diminuiu gradualmente no decorrer da década em estudo, cerca de três quartos do total de casos de TB-MR ocorreram no intervalo de 2000-2004 e apenas aproximadamente um quarto entre 2005 e 2009. Após 2006 observou-se um acentuado decréscimo de TB-MR, mas também dos casos de monorresistência, deixando mesmo de se verificar a ocorrência de resistência à Z e ao E. E, apesar da taxa de resistência à H ser de uns alarmantes 19,7%, esta deve-se, essencialmente, ao elevado número de casos registados durante os primeiros anos incluídos no estudo.

A TB-MR foi mais frequente entre os casos de retratamento, tanto em número de casos como em frequência relativa, que ficou em 22,2% nos

retratamentos *versus* 5,7% nos novos casos, no decorrer dos 10 anos. Este estudo reflete a realidade nacional quanto à maior proporção de TB-MR nos retratamentos⁷⁶, mas em níveis mais elevados por se tratar de um serviço de internamento e, ainda mais, com as características conhecidas. Relativamente à proporção de casos de TB-XR não foi possível obter qualquer conclusão pela já referida falta dos resultados de TSA's de segunda linha, que limitou a obtenção de resultados do presente estudo.

As principais limitações do presente estudo prendem-se com o facto da recolha de dados se ter baseado exclusivamente na leitura dos processos clínicos, o que, de certa forma, condicionou o acesso a informação pertinente para uma caracterização mais aprofundada.

5. Conclusão

Ao longo desta dissertação procurou-se caracterizar o problema da TB numa população muito específica, doentes internados no SDI do HSM, durante a primeira década do século XXI.

Esta população, maioritariamente infetada por VIH e com imunodepressão grave, espelhou todas as complicações relacionadas com a coinfeção. Ao contrário de indivíduos saudáveis, em que apenas um em cada 10 infetados, irá desenvolver TB durante toda a sua vida, doentes com infeção por VIH têm um risco de progressão estimado entre 7% a 10%, só no primeiro ano⁷.

A melhoria das condições de vida, o acesso generalizado aos serviços de saúde e a disponibilidade de esquemas terapêuticos capazes de curar os doentes, permitiram que, a partir da segunda metade do século XX, se comesçasse a ter a errónea sensação de que a TB seria uma doença controlável a curto prazo. Contudo, uma variável inesperada veio alterar este paradigma, a emergência da infeção por VIH.

Como em todas as mudanças, até se tomar consciência da gravidade do problema, ele evoluiu de forma galopante, principalmente em países com menos recursos, onde a TB estava longe de ser dominada e os mecanismos de Saúde Pública não se encontravam preparados para uma epidemia desta dimensão. Assistiu-se à emergência de TB-MR e, posteriormente, TB-XR, sem que se conseguisse refrear os acontecimentos e, desta forma, durante anos de

adaptação bastante conturbados, muitos doentes vieram a falecer perante a escassez de meios para o evitar.

O referido período coincidiu com os primeiros anos do presente estudo. Durante a década estudada ocorreram importantes avanços no conhecimento acerca da TB, motivados pela crescente necessidade de controlo de casos cada vez mais complexos. Este contexto fez com que se presenciasse, no decorrer do estudo, à diminuição das resistências e da mortalidade entre os doentes com TB, resultado de formação, sensibilização e experiência adquirida.

A realidade retratada não espelha a TB a nível nacional, mas, por se tratar de um serviço específico, dedicado ao acompanhamento de doenças infecciosas, reflete o problema da coinfeção, que é uma das principais variáveis impeditivas de, até hoje, a TB não ser considerada uma doença do passado.

Quando implementado corretamente e sob supervisão, o tratamento possibilita a cura de 95% dos novos casos, mas em países de elevada prevalência de infeção por VIH, não consegue, isoladamente, reverter a incidência de TB, sendo necessário atuar no tratamento e prevenção da infeção por VIH⁹.

Antes da disponibilização de TAR e do diagnóstico de resistências mais célere, ou seja, início da década de 90, a infeção por VIH foi associada a diversos surtos de TB-MR em instituições de saúde e estabelecimentos prisionais, de países desenvolvidos⁵⁵. Um exemplo bem conhecido, em Portugal, foi o surto de TB-MR que ocorreu em doentes com infeção por VIH, na unidade de doenças infecciosas de um hospital de Lisboa, entre 1995 e

1996, em que todos os doentes faleceram e, em 60% dos casos, o diagnóstico de multirresistência surgiu apenas após o óbito⁷⁹.

Após o referido período, de pouco investimento no controlo da TB, a expansão da investigação básica e aplicada, em conjunto com o aumento do conhecimento acerca desta doença infecciosa, levaram à descoberta de novos meios complementares de diagnóstico, medidas preventivas e, mais recentemente, novos fármacos. Sendo o grande desafio, neste momento, a implementação de todos esses avanços nos países de maior incidência, que simultaneamente, são os que apresentam menos recursos económicos^{7, 10}. Este constrangimento faz com que apesar dos progressos realizados nesta área, Mt permaneça como um agente patogénico com o qual um terço de nós partilha as suas vidas e que, em 2013, foi causa de morte de 1,5 milhões de doentes⁵².

Conclui-se desta forma, que as atuais medidas de controlo não têm sido suficientes para afetar de forma significativa os números de TB no mundo. E portanto, para alcançar o derradeiro objetivo da estratégia STOP-TB, de eliminar até 2050 a TB como problema de Saúde Pública, será necessário continuar o investimento que tem sido feito em diversas áreas: desenvolvimento de novos ATB seguros, de fácil acesso e em regimes de curta duração; implementação de estratégias que visem a melhoria da adesão ao tratamento; formação dos profissionais de saúde para diagnosticar e tratar os doentes com maior rapidez e eficácia; identificação de fatores de proteção contra a progressão para TB; descoberta de uma vacina eficaz; integração do acompanhamento das duas infeções, VIH e TB, com orientações acerca do tratamento ideal para a coinfeção; rastreio de novos casos em populações de

elevada prevalência; e profilaxia de TB, de modo a diminuir os casos de progressão, assim como, a incidência.

Em Portugal, apesar do número de novos casos de TB ainda não ser o desejável, a tendência observada é de uma redução progressiva. Para que esta queda se mantenha, será necessário continuar a melhorar o diagnóstico precoce, aumentando a suspeição clínica, principalmente em grupos de risco como doentes com infeção por VIH, reclusos, toxicodependentes, imigrantes oriundos de países com elevada prevalência, profissionais de saúde, doentes que pretendam iniciar terapêuticas biológicas, contactos de doentes com TB, entre outros.

Uma nova circunstância, com que a Europa se depara atualmente, é o acolhimento de refugiados provenientes de zonas de conflito do Médio Oriente e África, regiões com uma elevada prevalência de TB. Nestes casos há uma probabilidade aumentada de reativação de infeção por Mt e progressão para TB, devendo por isso, ser acompanhados desde a sua chegada pelos sistemas de saúde locais.

Para finalizar, não podemos esquecer que, apesar de se registarem, em países desenvolvidos, níveis historicamente baixos de TB, tal como ocorreu no passado com a emergência de VIH, a qualquer momento, um novo acontecimento pode levar ao retrocesso de todo o caminho percorrido no controlo desta doença infecciosa.

6. Referências bibliográficas

1. Daniel TM. The history of tuberculosis. *Respir Med* 2006;100:1862-70.
2. Daniel VS, Daniel TM. Old Testament biblical references to tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1557-8.
3. Jordao L, Vieira OV. Tuberculosis: new aspects of an old disease. *Int J Cell Biol* 2011;2011:1-13.
4. Doetsch RN. Benjamin Marten and his "New Theory of Consumptions". *Microbiol Rev* 1978;42:521-8.
5. Gradmann C. Robert Koch and the white death: from tuberculosis to tuberculin. *Microbes Infect* 2006;8:294-301.
6. Raviglione MC, Pio A. Evolution of WHO policies for tuberculosis control, 1948-2001. *Lancet* 2002;359:775-80.
7. Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011;378:57-72.
8. Murray P, Rosenthal K, Kobayashi G, Pfaller M. *Microbiologia Médica*. 3rd ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000.
9. Frieden TR, Sterling TR, Munsiff SS, Watt CJ, Dye C. Tuberculosis. *Lancet* 2003;362:887-99.
10. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. *Lancet* 2007;370:2030-43.
11. Pawlowski A, Jansson M, Skold M, Rottenberg ME, Kallenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathog* 2012;8:e1002464.
12. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), Royal College of Physicians of London. Tuberculosis: clinical diagnosis and

management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians; 2006.

13. Singh S. Tuberculosis. *Current Anaesthesia & Critical Care (Focus on: Tropical Diseases)* 2004;15:165-71.

14. Coussens AK, Martineau AR, Wilkinson RJ. Anti-Inflammatory and Antimicrobial Actions of Vitamin D in Combating TB/HIV. *Scientifica (Cairo)* 2014;903680.

15. Santin Cerezales M, Navas Elorza E. Tuberculosis in special populations. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2011;29 Suppl 1:20-5.

16. Nathan C. Taming tuberculosis: a challenge for science and society. *Cell Host Microbe* 2009;5:220-4.

17. Soares Pires F, Teixeira N, Coelho F, Damas C. Hemoptises-etilogia, avaliação e tratamento num hospital universitário. *Rev Port Pneumol* 2011;17:7-14.

18. Cunha BA, Krakakis J, McDermott BP. Fever of unknown origin (FUO) caused by miliary tuberculosis: diagnostic significance of morning temperature spikes. *Heart Lung* 2009;38:77-82.

19. Mota PC, Sa D, Mota M, Duarte R. Extrapulmonary tuberculosis: importance of differential diagnosis. *BMJ Case Rep* 2011.

20. Barroso Pereira JC, Ribeiro Machado Pereira R, Assis Gerech S. Disseminated tuberculosis- a case report and discussion. *Rev Port Pneumol* 2008;14:561-9.

21. Bento J, Silva AS, Rodrigues F, Duarte R. Métodos Diagnósticos em Tuberculose. *Acta Med Port* 2011;24:145-54.

22. Hanscheid T. The future looks bright: low-cost fluorescent microscopes for detection of *Mycobacterium tuberculosis* and *Coccidia*. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2008;102:520-1.
23. Duarte R. Teste tuberculínico. Como otimizar? *Rev Port Pneumol* 2009;15:295-304.
24. Uys PW, Warren RM, van Helden PD. A threshold value for the time delay to TB diagnosis. *PLoS One* 2007;2:e757.
25. Migliori GB, Matteelli A, Cirillo D, Pai M. Diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis and extensively drug-resistant tuberculosis: Current standards and challenges. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19:169-72.
26. Matteelli A, Roggi A, Carvalho AC. Extensively drug-resistant tuberculosis: epidemiology and management. *Clin Epidemiol* 2014;6:111-8.
27. Direção-Geral de Saúde. Resistência aos antibióticos em Tuberculose. Circular Normativa nº 9/DT de 29 de Maio de 2000.
28. Direção-Geral de Saúde. Detecção rápida da Tuberculose Multirresistente. Circular Normativa nº 12/DSCS/PNT de 17 de Julho de 2008.
29. Direção-Geral de Saúde. Testes de Sensibilidade aos Antituberculosos de 2ª Linha. Circular Normativa nº 01/DT de 11 de Janeiro de 2007.
30. Palomino JC. Molecular detection, identification and drug resistance detection in *Mycobacterium tuberculosis*. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2009;56:103-11.
31. Bang D, Bengard Andersen A, Thomsen VO. Rapid genotypic detection of rifampin- and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006;44:2605-8.

32. Parcell BJ, Lockhart M. Time to debate rapid molecular testing for tuberculosis? *BMJ* 2012;345:e7814.
33. Steingart KR, Sohn H, Schiller I, et al. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD009593.
34. Torres Costa J, Sa R, Cardoso MJ, et al. Tuberculosis screening in Portuguese healthcare workers using the tuberculin skin test and the interferon-gamma release assay. *Eur Respir J* 2009;34:1423-8.
35. Trajman A, Steffen RE, Menzies D. Interferon-Gamma Release Assays versus Tuberculin Skin Testing for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection: An Overview of the Evidence. *Pulm Med* 2013:601737.
36. Nyendak MR, Lewinsohn DA, Lewinsohn DM. New diagnostic methods for tuberculosis. *Curr Opin Infect Dis* 2009;22:174-82.
37. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-84.
38. Direção-Geral de Saúde. Posição da Direção-Geral da Saúde sobre o uso dos testes IGRA para o diagnóstico da Infecção Tuberculosa Latente. Circular Informativa nº 12/PNT de 6 de Maio de 2011.
39. Ahmad S. New approaches in the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Respir Res* 2010;11:169.
40. National Tuberculosis Controllers Association, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis

Controllers Association and CDC; 2005 Dec 16. Report No.: 1545-8601 (Electronic) 1057-5987 (Linking).

41. Mitchison D, Davies G. The chemotherapy of tuberculosis: past, present and future. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:724-32.

42. World Health Organization. Treatment of Tuberculosis: Guidelines, 4th edition. 2010.

43. Duarte R, Carvalho A, Ferreira D, et al. Abordagem terapêutica da tuberculose e resolução de alguns problemas associados à medicação. *Rev Port Pneumol* 2010;16:559-72.

44. Shah NS, Wright A, Bai GH, et al. Worldwide emergence of extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2007;13:380-7.

45. Villar M. Tuberculose multirresistente: Sinopse para seleção dos regimes terapêuticos. In: Multirresistente. CdRNpaT, ed.; 2011.

46. Swaminathan S, Padmapriyadarsini C, Narendran G. HIV-associated tuberculosis: clinical update. *Clin Infect Dis* 2010;50:1377-86.

47. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology* 2010;15:603-22.

48. Duarte R, Villar M, Carvalho A. Tratamento da tuberculose de infecção latente. As recomendações actuais. *Rev Port Pneumol* 2010;16:809-14.

49. Hanekom WA, Lawn SD, Dheda K, Whitelaw A. Tuberculosis research update. *Trop Med Int Health* 2010;15:981-9.

50. Fonseca JD, Knight GM, McHugh TD. The complex evolution of antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Int J Infect Dis* 2015;32:94-100.

51. Field SK. Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment? *Ther Adv Chronic Dis* 2015;6:170-84.
52. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2014. Geneva: World Health Organization; 2014.
53. Pozniak AL, Coyne KM, Miller RF, et al. British HIV Association guidelines for the treatment of TB/HIV coinfection 2011. *HIV Med* 2011;12:517-24.
54. Harries AD, Zachariah R, Corbett EL, et al. The HIV-associated tuberculosis epidemic-when will we act? *Lancet* 2010;375:1906-19.
55. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ, et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 1:S86-107.
56. Lonnroth K, Castro KG, Chakaya JM, et al. Tuberculosis control and elimination 2010-50: cure, care, and social development. *Lancet* 2010;375:1814-29.
57. Aaron L, Saadoun D, Calatroni I, et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clin Microbiol Infect* 2004;10:388-98.
58. Sterling TR, Pham PA, Chaisson RE. HIV infection-related tuberculosis: clinical manifestations and treatment. *Clin Infect Dis* 2010;50 Suppl 3:S223-30.
59. Pasman L. The complication of coinfection. *Yale J Biol Med* 2012;85:127-32.
60. Harries AD, Lawn SD, Getahun H, Zachariah R, Havlir DV. HIV and tuberculosis-science and implementation to turn the tide and reduce deaths. *J Int AIDS Soc* 2012;15:17396.

61. Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis* 2010;10:489-98.
62. Constant CA, Ferreira PB, Valadas E, Antunes F. Tuberculose Multirresistente. *Acta Med Port* 2004;17:157-66.
63. Direção-Geral de Saúde. Rastreio de infecção VIH nos doentes com tuberculose. Circular Normativa nº 19/DSCS/PNT de 17 de Outubro de 2007.
64. Shankar EM, Vignesh R, Ellegard R, et al. HIV-Mycobacterium tuberculosis co-infection: a 'danger-couple model' of disease pathogenesis. *Pathog Dis* 2013;70:110-8.
65. Golden MP, Vikram HR. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician* 2005;72:1761-8.
66. Lee JY. Diagnosis and treatment of extrapulmonary tuberculosis. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:47-55.
67. Park CK, Kwon YS. Respiratory review of 2014: tuberculosis and nontuberculous mycobacterial pulmonary disease. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2014;77:161-6.
68. Naidoo K, Baxter C, Abdool Karim SS. When to start antiretroviral therapy during tuberculosis treatment? *Curr Opin Infect Dis* 2013;26:35-42.
69. Piggott DA, Karakousis PC. Timing of antiretroviral therapy for HIV in the setting of TB treatment. *Clin Dev Immunol* 2011;2011:103917.
70. Lee SH. Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2015;78:56-63.

71. Couto I, Machado D, Viveiros M, Rodrigues L, Amaral L. Identification of nontuberculous mycobacteria in clinical samples using molecular methods: a 3-year study. *Clin Microbiol Infect* 2009;16:1161-4.
72. Brown-Elliott BA, Nash KA, Wallace RJ, Jr. Antimicrobial susceptibility testing, drug resistance mechanisms, and therapy of infections with nontuberculous mycobacteria. *Clin Microbiol Rev* 2012;25:545-82.
73. Glaziou P, Falzon D, Floyd K, Raviglione M. Global epidemiology of tuberculosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:3-16.
74. Programa Nacional para a Infecção VIH SeT. Portugal – Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números; 2014. Report No.: 2183-0754.
75. Das P, Horton R. Tuberculosis--time to accelerate progress. *Lancet* 2010;375:1755-7.
76. Direção-Geral de Saúde. Ponto da situação epidemiológica e de desempenho. Relatório para o dia Mundial da Tuberculose. Programa Nacional de Luta Contra a Tuberculose. . Março de 2011.
77. Lopes T, Gomes C, Diogo N. Unidade de Tuberculose: Casuística de dez anos de actividade (1999-2009). *Rev Port Pneumol* 2011;17:266-71.
78. Infarmed. Prontuário terapêutico - 11. In: Medicamentos Anti-infecciosos. Lisboa; 2012:22-75.
79. Hannan MM, Peres H, Maltez F, et al. Investigation and control of a large outbreak of multi-drug resistant tuberculosis at a central Lisbon hospital. *J Hosp Infect* 2001;47:91-7.

Apêndice

Caderno de Recolha de Dados

1. Iniciais do doente: _____

2. Data de nascimento: __/__/__ 3. Género: M ☐ F ☐ 4. Raça: C ☐ N ☐ Outra ☐

5. a) País de origem: _____ b) Nº de anos em Portugal: _____

6. a) Localização da Tuberculose: _____

b) Data de diagnóstico de tuberculose: _____

c) Data de entrada no HSM: _____

d) Exame direto (Auramina/ZN), positivo em __/__/__, localização: _____

localização: _____

localização: _____

e) Exame cultural (L-J/Bactec/outro), positivo em __/__/__, localização: _____

localização: _____

localização: _____

7. Classificação do doente: novo caso ☐ retratamento ☐ recidiva ☐

8. a) Duração do internamento: _____ (dias)

b) Resolução: cura ☐ transferência ☐ morte ☐ outro ☐ _____

9. História de terapêutica contra a tuberculose:

Esquema	Data início	Data suspensão	Motivo
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

10. Outros fármacos:

11. Coinfeção VIH 1 e/ou 2? ☐ Conhecida desde _____ (ano)

Medicado desde _____ (ano)

À data do diagnóstico de TB: CD4: _____ RNA: _____

12. Dependência de álcool ou de drogas de abuso? ☐ Especificar: _____

13. Estabelecimento prisional: S ☐ N ☐

14. Data dos resultados clínico-laboratoriais: ____ / ____ / _____

- Diagnóstico de Resistência: monorresistência ☐ multirresistência ☐

extensivamente resistente ☐

-Teste de Sensibilidade aos Antibacilares:

a) Sensível _____

b) Resistente _____

-Teste rápido de resistência à rifampicina: _____

15. Comentários adicionais: _____

Dados recolhidos por: _____

Data: ____ / ____ / ____

Anexos



Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina

Grande Oficial da Ordem de S. Tiago de Espada

Instituto de Formação Avançada

Gabinete de Formação Contínua
Gabinete de Mestrados e Doutoramentos
Gabinete de Educação Médica
Gabinete de Apoio à Investigação Científica, Tecnológica e Inovação

Gabinete de Mestrados e Doutoramentos

Exma. Senhora

Patrícia Reis Luzia

Rua da Liberdade, nº23 - Serra do Calvo

2530-280 LOURINHÃ

N. Ref.ª: IFA/168/2010

Data: 2010-03-09

Assunto: Aceitação do Projecto de Tese

Cumpre-nos informar V.Ex.ª de que por despacho do Presidente do Conselho Científico de 02-03-2010, foi aceite o seu Projecto de Tese com vista à realização da Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Doenças Infecciosas Emergentes (6ª edição).

Patrícia Reis Luzia

Com os melhores cumprimentos,

Prof. Dr. Lucindo Ormonde

Sub Director do Instituto de Formação Avançada



Exma. Senhora
Dra. Patrícia Reis Luzia
Rua da Liberdade, n.º 23, Serra do Calvo
2530 - 280 LOURINHÃ

Refª PCA - 01.JUN.2010 - 0270

Assunto: Projecto de Investigação "Caracterização da tuberculose em doentes internados num Serviço de Doenças Infecciosas, 2000-2009".

Tenho o prazer de informar V. Exa. que o projecto em epígrafe foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHLN, e autorizado pelo Conselho de Administração em 27 de Maio de 2010.

Com os melhores cumprimentos,

O Presidente do Conselho de Administração

Prof. Dr. J. A. Correia da Cunha

/MC

CONSELHO DE
ADMINISTRAÇÃO

Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel: 217 805 000 - Fax: 217 805 610

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 - Fax: 217 548 215

www.chln.pt